

**PHARMAKOLOGISCHE UND  
TOXIKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN  
THIOSCHWEFELHALTIGER ANTIDOTA**

Johannes Hubert Cornelius Kutschke

1976







Aus dem  
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie  
des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München

Vorstand Professor Dr. D. Hegner  
Arbeit angefertigt unter Anleitung von  
Professor Dr. A. Schmid

PHARMAKOLOGISCHE UND TOXIKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

THIOSCHWEFELHALTIGER ANTIDOTA

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians  
Universität München



von

Johannes Hubert Cornelius Kutschke  
aus Berlin

München 1976

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Tiermedizin der Universität

München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus

Referent: Prof. Dr. A. Schmid

Korreferent: Prof. Dr. H. Zucker

Tag der Promotion: 30. Juli 1976



## Inhaltsverzeichnis

|                                                                   | <u>Seite</u> |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|
| I. <u>EINLEITUNG</u>                                              | 3            |
| II. <u>THIOSCHWEFELHALTIGE ANTIDOTA</u>                           | 4            |
| 1. <u>Natriumthiosulfat</u>                                       | 4            |
| 1.1 <u>Chemie</u>                                                 | 4            |
| 1.2 <u>Verhalten im Stoffwechsel</u>                              | 5            |
| 1.3 <u>Pharmakologische und<br/>toxikologische Eigenschaften</u>  | 5            |
| 1.3.1 <u>Toxizität</u>                                            | 5            |
| 1.3.2 <u>Biochemische Wirkungen</u>                               | 5            |
| 1.3.3 <u>Wirkungen auf Gewebe, Organe<br/>und Organfunktionen</u> | 6            |
| 1.4 <u>Klinische Anwendung</u>                                    | 7            |
| 1.5 <u>Anwendung bei Vergiftungen</u>                             | 7            |
| 1.6 <u>Sonstige Anwendungen</u>                                   | 8            |
| 2. <u>Cystein</u>                                                 | 9            |
| 2.1 <u>Chemie</u>                                                 | 9            |
| 2.2 <u>Verhalten im Stoffwechsel</u>                              | 9            |
| 2.3 <u>Pharmakologische und<br/>toxikologische Eigenschaften</u>  | 11           |
| 2.3.1 <u>Toxizität</u>                                            | 11           |
| 2.3.2 <u>Biochemische Wirkungen</u>                               | 12           |
| 2.3.3 <u>Wirkungen auf Gewebe, Organe<br/>und Organfunktionen</u> | 13           |
| 2.4 <u>Klinische Anwendung</u>                                    | 15           |
| 2.5 <u>Anwendung bei Vergiftungen</u>                             | 16           |
| 2.6 <u>Sonstige Anwendungen</u>                                   | 20           |
| 3. <u>Methionin</u>                                               | 21           |
| 3.1 <u>Chemie</u>                                                 | 21           |
| 3.2 <u>Verhalten im Stoffwechsel</u>                              | 21           |
| 3.3 <u>Pharmakologische und<br/>toxikologische Eigenschaften</u>  | 23           |
| 3.3.1 <u>Toxizität</u>                                            | 23           |
| 3.3.2 <u>Biochemische Wirkungen</u>                               | 24           |

|       |                                                                |    |
|-------|----------------------------------------------------------------|----|
| 3.3.3 | <u>Wirkung auf Gewebe, Organe<br/>und Organfunktionen</u>      | 25 |
| 3.4   | <u>Klinische Anwendung</u>                                     | 27 |
| 3.5   | <u>Anwendung bei Vergiftungen</u>                              | 28 |
| 3.6   | <u>Sonstige Anwendungen</u>                                    | 29 |
| 4.    | <u>D-Penicillamin</u>                                          | 30 |
| 4.1   | <u>Chemie</u>                                                  | 30 |
| 4.2   | <u>Verhalten im Stoffwechsel</u>                               | 31 |
| 4.3   | <u>Pharmakologische und toxi-<br/>kologische Eigenschaften</u> | 36 |
| 4.3.1 | <u>Toxizität</u>                                               | 36 |
| 4.3.2 | <u>Biochemische Wirkungen</u>                                  | 40 |
| 4.3.3 | <u>Wirkungen auf Gewebe, Organe<br/>und Organfunktionen</u>    | 40 |
| 4.4   | <u>Klinische Anwendung</u>                                     | 47 |
| 4.5   | <u>Anwendung bei Vergiftungen</u>                              | 54 |
| 4.6   | <u>Sonstige Anwendungen</u>                                    | 59 |
| 5.    | <u>S-(2-Aminoäthyl)-isothiuronium (AET)</u>                    | 61 |
| 5.1   | <u>Chemie</u>                                                  | 61 |
| 5.2   | <u>Verhalten im Stoffwechsel</u>                               | 61 |
| 5.3   | <u>Pharmakologische und toxi-<br/>kologische Eigenschaften</u> | 62 |
| 5.3.1 | <u>Toxizität</u>                                               | 62 |
| 5.3.2 | <u>Biochemische Wirkungen</u>                                  | 62 |
| 5.3.3 | <u>Wirkungen auf Gewebe, Organe<br/>und Organfunktionen</u>    | 62 |
| 5.4   | <u>Anwendung bei Vergiftungen</u>                              | 64 |
| 5.5   | <u>Sonstige Anwendungen</u>                                    | 64 |
| 6.    | <u>Dimercaprol (BAL)</u>                                       | 65 |
| 6.1   | <u>Chemie</u>                                                  | 65 |
| 6.2   | <u>Verhalten im Stoffwechsel</u>                               | 66 |

|                                                               | <u>Seite</u> |
|---------------------------------------------------------------|--------------|
| 6.3 <u>Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften</u>  | 67           |
| 6.3.1 <u>Toxizität</u>                                        | 67           |
| 6.3.2 <u>Biochemische Wirkungen</u>                           | 68           |
| 6.3.3 <u>Wirkungen auf Gewebe, Organe und Organfunktionen</u> | 69           |
| 6.4 <u>Klinische Anwendung</u>                                | 69           |
| 6.5 <u>Anwendung bei Vergiftungen</u>                         | 70           |
| <br>III. <u>DISKUSSION</u>                                    | <br>73       |
| <br>IV. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>                                | <br>77       |
| <br>V. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>                            | <br>80       |
| <br><u>Lebenslauf</u>                                         |              |



## I. EINLEITUNG

Antidota sind Arzneimittel zur spezifischen Antagonisierung von Giftwirkungen. Dies könnte den Eindruck erwecken, daß solche Stoffe ausschließlich nützliche Wirkungen entfalten und deshalb bedenkenlos angewendet werden können. Ob dieser Eindruck gerechtfertigt ist, soll für die wichtigsten thioschwefelhaltigen Antidota anhand einer Literaturrecherche untersucht werden.

Thioschwefelhaltige Antidota besitzen eine Reihe gemeinsamer Eigenschaften. Sie sind u. a. von Bedeutung für die Behandlung von Vergiftungen mit diversen Schwermetallen, Arsen und Antimon, Blausäure und Cyaniden sowie sogenannten Thiolreagenzien. Außerdem finden sie eine vielfache klinische Verwendung, so daß ihre Nebenwirkungen auch unter diesem Gesichtspunkt von Interesse sind.

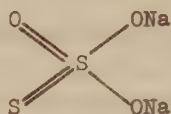
Im folgenden wird über wichtige chemische Eigenschaften, Stoffwechselverhalten, Toxizität, pharmakologische und toxikologische Wirkungen sowie Anwendung bei klinischen Indikationen und Vergiftungen von Natriumthiosulfat, Cystein, Methionin, D-Penicillamin, Aminoäthyl-isothiuronium und Dimer-caprol berichtet.

## II. THIOSCHWEFELHALTIGE ANTIDOTA

### 1. Natriumthiosulfat

#### 1.1 Chemie

Natriumthiosulfat ist das Natriumsalz der Thioschwefelsäure. Es hat die Summenformel  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , ein Molekulargewicht von 158,13 und folgende Strukturformel:



Die kristallwasserfreie Substanz ist ein weißes, wasserlösliches Pulver.

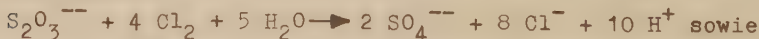
Das Pentahydrat ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) bildet farb- und geruchlose säulenförmige salzig und bitter schmeckende Kristalle oder Granula, die bei  $48^\circ\text{C}$  schmelzen, bei  $100^\circ\text{C}$  das Kristallwasser abgeben und sich bei höheren Temperaturen zersetzen. Die Wasserlöslichkeit liegt bei Zimmertemperatur bei 1 Gewichtsteil pro 0,5 Gewichtsteilen Wasser. Der pH-Wert wässriger Lösungen ist annähernd neutral (6,5-8,0).

Natriumthiosulfat ist inkompatibel mit Oxidationsmitteln, Säuren und einigen Schwermetallen (Pb, Hg, Ag etc.), da es sich mit

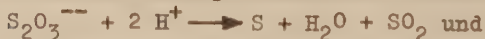
- schwachen Oxidationsmitteln wie Jod zu Tetrathionat:



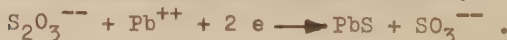
- stärkeren Oxidationsmitteln wie elementarem Chlor zu Sulfat umsetzt:



- in saurer Lösung elementaren Schwefel abscheidet:



- mit Schwermetallen Sulfide bildet:



## 1.2 Verhalten im Stoffwechsel

Thiosulfat wird, ebenso wie Sulfat, als stark polares Anion schlecht aus dem Verdauungskanal resorbiert und nach parenteraler Applikation im Organismus extrazellulär verteilt (180; 90). Eine Speicherung findet nicht statt (180). Circa 20-30 % einer parenteralen Dosis werden zu Sulfat oxidiert (90) und als solches - neben unverändertem Thiosulfat - glomerulär filtriert (319; 90; 19; 319;) und schnell renal ausgeschieden (180).

In wasserlebenden Tieren ist die Anreicherung eines Kupfer-Thiosulfatkomplexes bekannt (312).

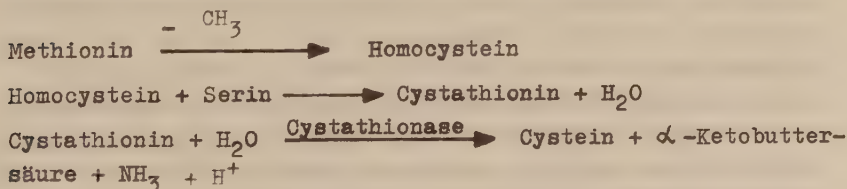
## 1.3 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

### 1.3.1 Toxizität

Die intravenöse LD<sub>50</sub> von Natriumthiosulfat für Ratten wird mit mehr als 2500 mg/kg Körpergewicht angegeben; die Toxizität für den Menschen wird als gering bezeichnet (191 S 967). Dies gilt sogar für Säuglinge, denen 70 - 130 mg/kg intravenös zur Bestimmung des Extrazellulärtraumes verabreicht werden (90).

### 1.3.2 Biochemische Wirkungen

Natriumthiosulfat beeinflusst bei Mäusen die Biogenese von Cystein (aus Methionin), indem es die Aktivität der Transsulfurase Cystathionase in der Leber stimuliert (330):



In Mäuselebern mit EHRLICH'schen Ascites-Tumoren und in Rattenlebern mit GUERIN-Tumoren ist diese Wirkung nicht feststellbar (330).

Im Gegensatz zur Cystathionase wird die Rhodaneseaktivität in der Mäuse- und Rattenleber durch Thiosulfat offenbar nicht beeinflusst (330).

Andere biochemische Wirkungen des Natriumthiosulfats erstrecken sich auf den Lipid- und Proteinstoffwechsel. Dies geht aus Untersuchungen an cholesteringefütterten Kaninchen hervor, bei welchen Natriumthiosulfat Hypercholesterinämie, Anstieg des Cholesterin/Lecithinverhältnisses im Blut, Hypoproteinämie mit relativer Zunahme der grobdispersen Proteinfraction und eine Vermehrung der  $\beta$ -Lipoproteinfraction im Blut wieder normalisierte (161).

### 1.3.3 Wirkungen auf Gewebe, Organe und Organfunktionen

In arteriellen Gefäßen von Kaninchen mit experimenteller Fütterungshypercholesterinämie verursacht die wiederholte Verabreichung von Natriumthiosulfat eine Aktivierung der Fibrillogenese und der zellulären Proliferation (161). Außerdem ist eine Erniedrigung des Lipidgehaltes der Aortenwand und der fleckigen und verdickten Intima anderer arterieller Kaninchengefäße zu beobachten (161).

Die Nierenfunktion von Kaninchen wird durch Natriumthiosulfat ähnlich beeinflusst wie durch das antidiuretische Hormon: Natriumthiosulfat vermindert das Harnvolumen und steigert den osmotischen Druck des Harns, allerdings in geringerem Umfang als der Volumeneinschränkung entspricht. Daraus wird geschlossen, daß Natriumthiosulfat neben der tubulären Rückresorption von Wasser auch die Rückresorption von osmotisch aktiven Substanzen fördert, wie das beim antidiuretischen Hormon auch der Fall ist. Zur Erklärung der Wirkung werden 2 Mechanismen diskutiert: Eine Wechselwirkung mit SH-Gruppen im distalen Nierentubulus wie beim antidiuretischen Hormon und/oder eine Ausschüttung von antidiuretischen Hormon aus dem Hypophysenhinterlappen (268).

#### 1.4 Klinische Anwendung

Klinisch ist Natriumthiosulfat bei diversen Hauterkrankungen angewandt worden, so u. a. bei Psoriasis (45; 244), Ekzemen (45), infektiöser Staphylo- und Streptococcendermatitis (45) und Pityriasis versicolor durch Kleinpilzflechten (109). In der UdSSR soll sich eine Mischung von Natriumthiosulfat und Harnstoff bei subakuten und chronischen Erkältungen, bei der akuten und subakuten Otitis externa und media sowie bei der Behandlung von postoperativen Wunden, Phlegmonen und Abszessen bewährt haben (160).

Es ist offen, ob es sich in allen diesen Fällen um spezifische Natriumthiosulfatwirkungen handelt, bzw. ob bei diesen Indikationen die Anwendung von Natriumthiosulfat wissenschaftlich gerechtfertigt ist.

#### 1.5 Anwendung bei Vergiftungen

Thiosulfat besitzt große Bedeutung als Antidot und wird u. a. angewendet bei Vergiftungen durch Jod, verschiedene Schwermetalle, Arsen, Antimon, Blausäure, Cyanide sowie cyanogene Gifte wie Nitrile oder das neuerdings als Hypotensivum verwendete Natriumnitroprussid usw..

Bei oraler Vergiftung mit Lösungen von elementarem Jod wird Natriumthiosulfat als Mittel der Wahl empfohlen (202 S. 704). Seine Wirkung beruht auf der Reduktion des ätzend wirkenden Jods zu relativ ungiftigem Jodid:



Auch bei Arsen-, Antimon-, Wismut-, Quecksilber- und Bleivergiftungen soll Natriumthiosulfat als Antidot geeignet sein (110), da es mit diesen Giften mehr oder weniger schwerlösliche Sulfide bildet. Bei Arsen-, Antimon- und Quecksilbervergiftungen ist seine Eignung allgemein akzeptiert, besonders bei oraler Aufnahme ätzender anorganischer Arsenverbindungen, da sich in diesem Fall die Anwendung von Brechmitteln wegen akuter Rupturgefahr am Verdauungskanal verbietet (188).

Gleichfalls unbestritten ist die Brauchbarkeit des Thiosulfats zur Behandlung von Blausäure- und Cyanidvergiftungen (278; 83; 111), da sich Thiosulfat mit Cyanid zu relativ ungiftigem Thiocyanat (Rhodanid) umsetzt (110; 111):



das überwiegend renal ausgeschieden wird. Ein gewisser Nachteil ist, daß die Cyanidumwandlung Zeit erfordert (278; 180), die bei hohen Blausäure- bzw. Cyaniddosen nicht zur Verfügung steht. Deshalb werden unter solchen Umständen zuerst Methämoglobinbildner oder Kobaltverbindungen verabreicht (278; 130), um das Cyanid zunächst an Fe(III) oder Co(III) zu binden und erst dann als Thiocyanat zu entgiften. - Auch bei Vergiftungen mit Nitrilen (Isobutyronitril) und Hydroxynitrilen (Acetoncyanhydrin), die u. a. Zwischenprodukte bei der Herstellung von Kunststoffen und Kunstfasern sind, ist Natriumthiosulfat zusammen mit Methämoglobinbildnern (Natriumnitrit, Amylnitrit) mit Erfolg angewandt worden (314).

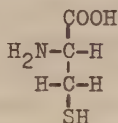
#### 1.6 Sonstige Anwendung

Schließlich hat Natriumthiosulfat Verwendung zur Entgiftung von Industrieabfällen gefunden, indem es quecksilberhaltigen Pestiziden zugesetzt wurde (312). Es ist auch zur "zweiten Reinigung" von Abfällen mit Rückständen anderer Schwermetallionen empfohlen worden, dürfte jedoch nur in jenen Fällen geeignet sein, wo schwerlösliche Sulfide entstehen.

## 2. Cystein

### 2.1 Chemie

L-Cystein ist chemisch 2-Amino-3-mercaptopropionsäure. Es hat die Summenformel  $C_3H_7NO_2S$ , ein Molekulargewicht von 121,16 und folgende Strukturformel:



L-Cystein ist ein weißes kristallines Pulver, das bei 220 - 240 °C unter Zersetzung schmilzt (252; 65) und in Wasser, Alkohol, Essigsäure und Ammoniumhydroxidlösung leicht löslich ist. Die Wasserlöslichkeit bei 25 °C beträgt 28 g/100 ml.

Die  $pK_s$ -Werte des Cysteins betragen 1,71 (Carboxylgruppe), 8,33 (Sulfhydrylgruppe) und 10,78 (Aminogruppe). Der isoelektrische Punkt liegt bei einem pH-Wert von 5,07 (325 S. 104).

In neutraler oder leicht alkalischer wässriger Lösung wird Cystein schnell zu Cystin oxidiert; die Oxidation wird durch Schwermetallspuren, besonders Kupfer oder Eisen, beschleunigt.

Cystein-Hydrochlorid ( $C_3H_7NO_2S \cdot HCl$ ) bildet Kristalle, die bei 175-178 °C zerfallen und in Wasser, Alkohol und Aceton gut löslich sind. Die wässrige Lösung reagiert sauer.

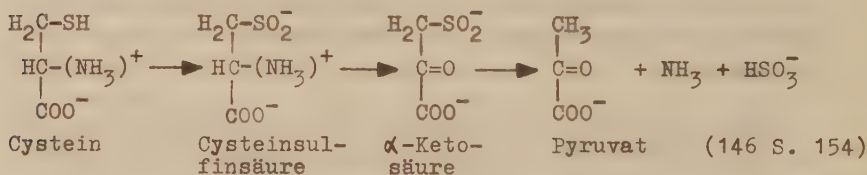
### 2.2 Verhalten im Stoffwechsel

Nach oraler Gabe wird Cystein aktiv aus dem Verdauungskanal resorbiert. Es wird angenommen, daß die Resorption einen Carrier voraussetzt, der von Pyridoxal-5-Phosphat abhängig ist, da Pyridoxolmangel oder Pyridoxolhemmstoffe (z. B. Penicillamin) die Cysteinresorption hemmen (168). Die enterale Resorptionsgeschwindigkeit von L-Cystein ist bei Ratten zu rund 49 mg pro 100 g Körpergewicht und Stunde bestimmt worden: D-Cystein wird langsamer resorbiert (168).

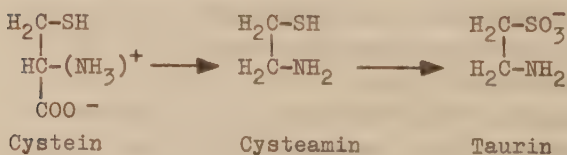
Im Körper liegt L-Cystein teils frei, teils als Eiweißbaustein vor. Intrazelluläres freies Cystein befindet sich im Gleichgewicht mit Cystin und stellt mit diesem zusammen ein Redoxsystem dar. Eiweißgebundenes Cystein ist u. a. im Albumin enthalten, wird mit diesem im Organismus verteilt und kann auch gespeichert werden (207).

Es ist bekannt, daß Cystein auch biogen aus Methionin und Serin entsteht (213) und deshalb keine essentielle Aminosäure ist (252). Die Synthese verläuft u. a. über Cystathionin, wie dies bereits angegeben wurde (siehe 1.3.2). Offenbar wird der Syntheseweg wenigstens zum Teil auch rückwärts durchlaufen, da die simultane intraperitoneale Injektion von DL-Homoserin und radioaktivem L-Cystein bei Mäusen zu einem starken Anstieg von Cystathionin-Konzentration im Gehirn und zu radioaktivem Cystathionin führte (331).

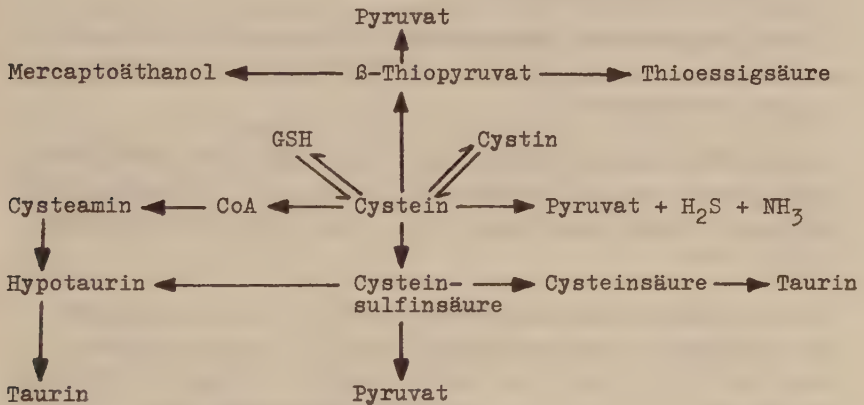
Die Metabolisierung von Cystein erfolgt in verschiedener Weise. Ein Teil wird zur Eiweißsynthese herangezogen, wozu nur die L-Form Verwendung findet. Der Hauptabbau verläuft zum Pyruvat, wobei die SH-Gruppe oxidiert wird und eine oxidative Desaminierung stattfindet:



Das entstehende Ammoniak wird als Harnstoff entgiftet und renal ausgeschieden (264); das ebenfalls gebildete Sulfit wird enzymatisch zu Sulfat oxidiert, das zur Synthese von Schwefelsäureestern verwendet oder renal ausgeschieden werden kann. Ein weniger bedeutsamer Abbauweg führt über Cysteamin zum Taurin (138):



Als weiterer Metabolit ist  $\beta$ -Thiolpyruvat bekannt, das aus Cystein durch Transaminierung entstehen und seinen Schwefel enzymatisch verlieren kann. Außerdem soll Cystein unter Mitwirkung der Cystathionin- $\gamma$ -Lyase intermediär auch in Pyruvat plus Schwefelwasserstoff und Ammoniak übergeführt werden. Eine andere Möglichkeit ist die Metabolisierung zu Alanin und Schwefelwasserstoff (251 S. 1315). Die wichtigsten Metabolisierungsreaktionen und Metaboliten des Cysteins gehen aus der folgenden Übersicht hervor (modifiziert nach 325 S. 683):



Beim gesunden erwachsenen Menschen wird kein Cystein, wohl aber Cystin im Harn gefunden (168).

## 2.3 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

### 2.3.1 Toxizität

Die Toxizität von Cystein wird als gering bezeichnet (201).

Bei jungen Mäusen verursachte jedoch subkutan verabreichtes L-Cystein in einer Dosis von weniger als 12 mM/kg Körpergewicht schon nach wenigen Stunden degenerative Veränderungen in der Retina und im Hypothalamus; zum Teil kam

es zu Nekrosen. Nach 24 Stunden waren auch disseminierte degenerative Schäden in Cortex, dorsalem Ammonshorn, Thalamus und Mittelhirn nachweisbar. Die Befunde werden mit einer hohen Cysteinanflutung im Gehirn und toxischen Metaboliten ( $H_2S$ ?) erklärt (218).

Nekrosen in Retina und Hypothalamus wurden auch nach oraler Aufnahme von hohen Dosen L-Cystein bei Mäusen beobachtet (219).

### 2.3.2 Biochemische Wirkungen

Die biochemischen Wirkungen des Cysteins erstrecken sich auf Vitamine, Enzyme, Hormone und damit auch eine Reihe von Stoffwechselvorgängen.

In vitro reagiert Cystein mit  $^{35}S$ -Thiamin. Bei simultaner Verabreichung beider Stoffe erhöht sich der  $^{35}S$ -Thiamingehalt im Myocard von Albinomäusen, nicht jedoch in anderen Mäuseorganen (220).

Eine Aktivitätssteigerung durch Cystein ist beschrieben für die Cystathionase der Mäuseleber (330) - ausgenommen Mäuse mit EHRLICH-Ascites-Tumoren -, die Cystein-Oxidase der Rattenleber (333) und die Thyroxin-Transaminase der Rattenleber (333). Die Aktivierung der beiden zuletzt genannten Enzyme setzt eine intakte Nebenniere voraus und ist bei adrenaletomierten Tieren nicht mehr nachweisbar. Eine Aktivitätshemmung durch Cystein ist bekannt bei der Cholinesterase (188), der alkalischen Phosphatase der Schweineniere (204) und der Ribonuclease (53). - Nicht cysteinspezifisch ist wahrscheinlich die Schutzwirkung auf gereinigte Cholin-Acyltransferase aus Kaninchengehirn (281), da sie vermutlich auf den reduzierenden Eigenschaften des Cysteins beruht.

An Hormonwirkungen hemmt Cystein den Vasopressineffekt auf die Wasseraufnahme von Gehirnschnitten (49). Die Antagonisierung beruht wahrscheinlich auf der Reaktion mit Vasopressinrezeptoren (SH-Gruppen?), wie dies auch an der

Rattenniere bekannt ist (72). Auch die Insulinwirkung auf die Glucoseaufnahme in das Rattenzwerchfell wird durch Cystein gehemmt (39). Der Hemmeffekt soll auf einer Insulinbindung - in hoher Konzentration "Insulinzerstörung" - beruhen. Im Gegensatz dazu steigert Cystein-HCl die calciummobilisierende Wirkung von Parathormon (vom Rind) bei Ratten (67). Bei diesen Versuchen konnte allerdings ein pH-Effekt durch das verwendete Hydrochlorid nicht ausgeschlossen werden.

Cystein und andere Thiole stimulieren die aerobe Glykolyse in Gehirnschnitten mit Abnahme der Kreatinphosphat- und Zunahme der Phosphatkonzentration (126). Auch die  $\text{CO}_2$ -Produktion aus  $\text{J-}^{14}\text{C}$ -Glucose in Fettzellen wird durch Cystein stark stimuliert (43).

Weitere biochemische Cysteinwirkungen sind eine Spaltung von  $\text{IgG}_2$  Immunglobulin durch Reduktion von Disulfidbrücken (41), eine Spaltung von gelöster DNS (253) und eine Hemmung der sogenannten "nuclear lobulation" bei Melanomzellen der Maus in Gewebekultur (79).

Schließlich ist noch die durch  $\text{C}_2$  abschwächbare Aktivitätshemmung eines "intrinsic prothrombin activator" mit Cystein zu erwähnen (225a).

### 2.3.3 Wirkungen auf Gewebe, Organe und Organfunktionen

Die pharmakodynamischen Wirkungen des Cysteins werden wesentlich durch seine Amino- und Sulphydrilgruppe bestimmt (239).

Bei Versuchen an Neuseeland-Romney Hammeln hat sich gezeigt, daß Cystein das Wollwachstum begünstigt, besonders wenn gleichzeitig eine proteinreiche Diät verabreicht wird (56).

Durch Thiole mit einer Aminogruppe in Nachbarstellung zur SH-Gruppe, darunter Cystein, wird die Dehnungsfestigkeit der Rattenhaut vermindert (104). Weiterhin vermag Cystein die Wundheilung zu beschleunigen (326) bei gleichzeitig

gesteigertem SH-Umsatz. Es entsteht der Eindruck, daß dabei eine Lockerung von Disulfidbrücken von Bedeutung ist. Dies scheint auch der Fall zu sein bei der Hemmung der Amyloidbildung durch Cystein (313; 162; 163), da Amyloid ein fibrilläres Protein darstellt, bei dessen Bildung die Errichtung von S-S-Brücken eine Rolle spielt.

Die Verabreichung von Cystein in den lateralen Hirnventrikel der Katze stimuliert das Elektrocorticogramm (Desynchronisation) sowie die motorische Spontanaktivität und führt zu Blutdrucksteigerung (153). Cystathionin wirkt umgekehrt. Und im Ganglion cervicalis cranialis der Katze wird durch Cystein die elektrische Leitfähigkeit erhöht sowie die Wirkung von Ganglienstimulantien (Dimethylphenylpiperazin) verstärkt (311). Nicht verändert wird die Depolarisation durch Acetylcholin (311). Membranstabilisierung antagonisiert die Wirkung (240). Offenbar beruhen diese Cysteinwirkungen auf einer Freisetzung von Catecholaminen (152) und/oder Acetylcholin (240) aus ihren Speichervesikeln, was auch an isolierten chromaffinen Catecholamingranula aus dem Nebennierenmark beobachtet wurde (152).

Im Gegensatz zu diesen Befunden bei direkter Cysteinwirkung am Erfolgsorgan, hat die Verabreichung bei wachen Versuchstieren (Ratten) eine sedierende Wirkung (Unterbindung bedingter Reflexe, Dämpfung des motorischen Spontanverhaltens (184), welche möglicherweise auf den Cysteinmetaboliten Cystathionin zurückzuführen ist (153).

Als Acetylcholinfreisetzung ist wohl auch die Motilitätssteigerung (Amplitudenvergrößerung und Frequenzsteigerung) sowie die Antagonisierung der lähmenden Cumarinwirkung am isolierten Kaninchendünndarm durch Cystein zu interpretieren (228). Dasselbe gilt für die Verstärkung der Wirkung von Bradykinin, Angiotensin, Eledoisin und Acetylcholin am isolierten Meerschweinchenileum (240). Hinsichtlich der Modifikation der Bradykininwirkung am Dünndarm bestehen allerdings tierartliche Unterschiede, da sie am Rattenileum nicht darstellbar ist (284).

Auf andere Weise, nämlich als Inaktivierung der Zn-haltigen Bradykinin-Antagonisten Carboxypeptidase B und N, wird die Verstärkung der blutdrucksenkenden Bradykininwirkung (Ratte) durch Cystein erklärt (284).

An der Leber der Ratte ist nach 3- bis 6-monatiger Fütterung von glucosestabilisiertem Cystein in einer Dosis von 500-3000 mg/kg.Tag eine Fibrosierung und gelegentliche Gallengangsproliferation beobachtet worden (200). Auch dieser Befund spricht - ebenso wie die erwähnten Cysteinwirkungen auf die Haut und die Wundheilung - für eine Wechselwirkung mit dem Bindegewebsstoffwechsel.

Bei menschlicher Hepatitis konnte durch Verabreichung von Cystein eine schnellere Senkung des Bilirubinspiegels im Blut erreicht werden als durch Caseingaben (230). Dies braucht nicht unbedingt eine Leberwirkung zu sein, da derselbe Effekt auch auf einem verminderten Erythrocytenuntergang infolge einer Membranschutzwirkung des Cysteins gegen oxidative Noxen beruhen könnte.

An der Kaninchenniere macht Cystein eine Einschränkung des Harnvolumens und eine Harnkonzentrierung (267; 268), die als Wechselwirkung mit ADH-Rezeptoren (SH-Gruppen: 245) im distalen Tubulus und den Sammelrohren und/oder ADH-Ausschüttung aus dem Hypophysenhinterlappen erklärt wurden.

Auch die Geschmacksempfindung scheint durch Cystein beeinflusst zu werden, denn bei Ratten führte ein Cysteinzusatz zum Futter in Höhe von 1 und 2 % zur Bevorzugung von alternativ zu Wasser angebotener Kochsalzlösung und zu einer absoluten Mehraufnahme von NaCl und Wasser (33).

## 2.4 Klinische Anwendung

In der Absicht, das Konzentrationsverhältnis von Sulfhydryl zu Disulfidgruppen beim alten Individuum zugunsten der SH-Gruppen zu verschieben, ist Cystein und Folsäure an Menschen verabreicht worden, ohne daß dadurch die GSH-

Konzentration im Blut erhöht oder der klinische Status gebessert wurde (24).

Beim menschlichen Altersstar konnte durch cysteinhaltige Augentropfen nach 4jähriger Beobachtungszeit bei 26,9 % der Patienten eine Besserung und bei 43 % eine Verhütung des Krankheitsfortschrittes erzielt werden (4). Auch Lungenverätzungen (NaOH) an der Hornhaut von Kaninchen wurden mit "exzellenten Erfolgen" mit Cysteinlösungen behandelt (74; 26), soweit sie nicht infiziert waren.

Mit Paromomycin bzw. Saluzid, einem Tuberculostaticum, beim Meerschweinchen erzeugte Gehörschäden konnten durch eine kombinierte Behandlung mit Cystein, ATP und Nicotinsäure gebessert werden (100).

Ein bei chronischer Prostatitis und sexueller Asthenie des Menschen beobachteter Konzentrationsanstieg von GSSG im Blut sowie eine gleichzeitige Verminderung der Ausscheidung von Androsteron und Ätiocholan konnte durch Applikation von Cystein (als Komplex) - neben einer klinischen Besserung - normalisiert werden (217). Auch bei der Sterilität des Rindes ist eine Erhöhung der GSSG-Konzentration im Blut bekannt, die - ebenso wie die Sterilität - durch Behandlung mit Polcystein beseitigt werden konnte (216). Die Befunde decken sich mit der Vorstellung, daß das Cystein/Cystin-System für die Aufrechterhaltung des Redoxpotentials im Organismus von Bedeutung ist (27; 11).

## 2.5 Anwendung bei Vergiftungen

Cystein ist u. a. zur Behandlung von Schwermetallvergiftungen versucht worden (251 S. 1315; 214). Dem liegt die Überlegung zugrunde, daß Schwermetalle mit körpereigenen SH-Gruppen mehr oder weniger stabile Mercaptide bilden und so z. B. die Aktivität von SH-haltigen Enzymen, die Funktion von Membranen oder Organen etc. beeinträchtigen. Cystein soll die Schwermetalle binden bzw. gebildete Mercaptide reduzieren (11) und damit lebenswichtige Enzymsysteme

aktivieren und stabilisieren (27). Im einzelnen sind bei Schwermetallvergiftungen folgende Erfahrungen mit Cystein gesammelt worden: Bei Thalliumvergiftungen hat sich Cystein als wirkungslos erwiesen (188). Von anderer Seite wird berichtet, daß es auch Kupfer nicht aus dem Organismus zu entfernen vermag (305). Dagegen konnte durch Cysteinzusatz zum Futter japanischer Wachteln ein mäßiger Schutz gegen eine cadmiumbedingte Anämie erzielt werden (73). Allerdings kann hieraus nicht auf eine Eignung des Cysteins als Antidot gegen Cadmium geschlossen werden, da cadmiumvergiftete Ratten nach einer Cysteinbehandlung Tubulusnekrose aufwiesen, die bei unbehandelten Tieren mit entsprechender Cadmiumbelastung nicht eintrat. Der Befund wird mit einer gesteigerten Cadmiumablagerung in der Niere als Folge der Cysteinbehandlung erklärt (150; 188) und zeigt, daß Cystein die Cadmiumtoxizität erhöht (188). Vergleichbare Befunde sind auch bei Mäusen erhoben worden (98). Günstiger verliefen dagegen Versuche zur Hemmbarkeit der  $^{203}\text{Hg}$ -Resorption (als  $\text{HgCl}_2$ ) aus ligierten Intestinalsegmenten der Ratte in vivo (37). Sie ergaben, daß Cystein eine deutliche Resorptionshemmung macht, welcher erniedrigte  $^{203}\text{Hg}$ -Konzentrationen in Plasma, Leber und Nieren entsprachen. - In anderen Versuchen wurden die Acetylcholinesterase und die Cholinesterase des Pferdeplasmas mit Kupfer, Zink, Blei, Cadmium, Quecksilber und Arsen in vitro gehemmt. Die Hemmung war mit Cystein, ausgenommen bei Quecksilber und Arsen, mindestens teilweise wieder aufhebbar (188).

Auch mit Thiolreagenzien wie Äthyl- und Phenylmercuriacetat läßt sich die Acetylcholinesterase (von Rindererythrocyten) hemmen und mit Cystein teilweise wieder reaktivieren (188). Vergleichbare Befunde ergab der Versuch, die Wirkung von p-Chlormercuriphenylsulfonat auf den aktiven Kaliumtransport von Rindermitochondrien mit Cystein zu beeinflussen. Auch hier wurde die Wirkung des Thiolreagens antagonisiert (25). Dasselbe gilt für die Hemmung der Na/K-aktivierten ATPase aus Mikrosomen der Meerschweincheniere mit p-Hydroxymercuribenzoat und dem Salidiureticum Etacrynsäure

(auch ein Thiolreagens) (48). Weiterhin war es möglich, die von N-Äthylmaleimid, p-Chlormercuriphenylsulfonat bzw. Jodacetamid gehemmte lipolytische Wirkung von Noradrenalin mit Cystein wieder herzustellen (334), wobei die Hemmung durch N-Äthylmaleimid leichter aufhebbar war als jene der beiden anderen Thiolreagenzien. Daß es sich dabei um eine Reaktivierung blockierter körpereigener SH-Gruppen und nicht eine lipolytische Eigenwirkung des Cysteins handelt, zeigen Befunde wie die Verstärkung der Hemmwirkung von Digitoxin bzw. Dicumarol auf die lipolytische Aktivität des Noradrenalins (334). Schließlich ist in diesem Zusammenhang auch die Antagonisierung der Hemmwirkung von quecksilberhaltigen Thiolreagenzien auf den Effekt von SH-haltigem menschlichen Choriongonadotropin bei Kröten und Ratten (221) und die Reaktivierung von Serumgonadotropin trächtiger Stuten nach Inaktivierung durch solche SH-Blocker zu erwähnen (222). - In allen diesen Fällen konnte die Blockade körpereigener SH-Gruppen durch Thiolreagenzien - ähnlich wie die Blockade durch Schwermetalle - von Cystein mehr oder weniger gut aufgehoben werden, wobei der Eindruck entsteht, daß die Wirkung der organischen SH-Blocker leichter zu antagonisieren ist als jene der SH-affinen Schwermetalle.

Vermutlich auf vergleichbare Weise wie bei den Thiolreagenzien kommt die Schutzwirkung von Cystein gegen verschiedene Alkylantien wie Stickstofflost (1; 247), Cyclophosphamid (1), Chlorambucil (151) und Methylbromid (201) zustande. Es liegt nahe, und bei Methylbromid ist dies bekannt, daß diese Gifte durch Reaktion mit der SH-Gruppe des Cysteins inaktiviert werden. Vor einer unreflektierten Verallgemeinerung in dem Sinn, daß sich Alkylantien generell so verhalten, muß jedoch gewarnt werden, da die immunsuppressive Wirkung von Busulfan durch Cystein verstärkt wird. Hieraus wird gefolgert, daß dieses Alkylans nicht mit SH-Gruppen reagiere (1).

Die Schutzwirkung des Cysteins gegen eine Reihe anderer Gifte beruht offenbar auf seinen reduzierenden Eigenschaften.

Dies gilt z. B. für die Antagonisierung der Gehirnschädigung von Ratten bei Exposition in Sauerstoffatmosphäre von 5 atü Überdruck (42), die Hemmung der 1,2-Hapthochinonwirkung auf die Linse von Kaninchen (124), die Verstärkung der Hemmwirkung von 2,4-Dinitrophenol auf die Lipolyse durch Noradrenalin (334) und die Reduktion von Methämoglobin in neutralem Milieu (3) bzw. in Gegenwart von Wasserstoffperoxid (226). Allerdings muß betont werden, daß eine Wirkungsantagonisierung durch Cystein nur bei den direkten Ferrihämoglobinbildnern (Oxidationsmitteln) zu erwarten ist, während bei den indirekten (Reduktionsmittel) offenbar das Gegenteil eintritt (SCHMID) (269). Nicht als Reduktionswirkung des Cysteins ist wahrscheinlich die Verhütung der Methämoglobinbildung durch verschiedene Nitrofuranderivate (Solafur, Furacilin) aufzufassen; möglicherweise kommt es bei diesen Chemotherapeutica zu einer direkten Inaktivierung (154). Dagegen dürfte die (mäßige) Leberschutzwirkung von Cystein bei  $\text{CCl}_4$ -vergifteten Ratten (82; 167) und eine angestiegene Überlebensrate von Ratten nach Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff oder Perfluor-Acetondihydrat (167) der Reduktionswirkung des Cysteins zuzuschreiben sein, da der Schädigungsmechanismus dieser Gifte über die Induktion von oxidierend wirkenden Radikalen läuft. Und letztenendes kann auch die Dehalogenierung von Thyroxin und Dijodtyrosin (Austausch von J gegen H) durch Cystein als Reduktionswirkung aufgefaßt werden (106).

Weniger offenkundig ist die mehr oder weniger entgiftende Wirkung des Cysteins bei einer Reihe von anderen Noxen. Hierher gehört die Schutzwirkung gegen die Lebernekrose durch Allylalkohol (61), gegen die Schädigung von Hühnerembryonen durch Dithiocarbamate (84), gegen den Alloxan- (173; 174) und Dithizondiabetes (172), gegen Histamin (251 S. 1315), gegen die Phagocytosehemmung von alveolären Kaninchenmakrophagen durch Zigarettenrauch (97; 241) und gegen das Klapperschlangengift Crotalin bei der Ratte (107).

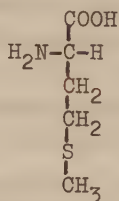
## 2.6 Sonstige Anwendungen

Cystein ist in der Bakteriologie Nährböden zugesetzt worden (38; 141; 143; 144; 209; 210) und hat u. a. eine Wachstumshemmung von valinsensitiven Colikeimen (141) und eine Hemmung der RNS-Synthese bei *B. coli* verursacht (143; 209). Es wird vermutet, daß die Wirkung auf einer Beeinflussung der Biosynthese von Leucin, Isoleucin, Threonin und Valin beruht (143). Im ganzen sind die Ergebnisse jedoch relativ unübersichtlich.

### 3. Methionin

#### 3.1 Chemie

Methionin ist chemisch 2-Amino-4-(methylthio)-buttersäure. Es hat die Summenformel  $C_5H_{11}NO_2S$  und ein Molekulargewicht von 149,21. Die L-Form besitzt folgende Strukturformel (191 S. 675):



Methionin kann demnach als Thioäther aufgefaßt werden.

L-Methionin kristallisiert aus verdünntem Äthanol in kleinen hexagonalen Plättchen mit einem Schmelzpunkt von 280-281 °C (191 S. 675; 65). Es löst sich in kaltem, besser in warmem Wasser und in warmem verdünnten Äthanol sowie in verdünnten Säuren und Laugen (191 S. 675).

DL-Methionin bildet gleichfalls kristalline Plättchen, die bei 281 °C 1,818, bei 100 °C 17,6 g/100 ml. Der pH-Wert einer 1 %igen wässrigen Lösung liegt zwischen 5,6 und 6,1. Der  $pK_{s1}$ -Wert (COOH-Gruppe) beträgt 2,28, der  $pK_{s2}$ -Wert (NH<sub>2</sub>-Gruppe) 9,21 (191 S. 675). Der isoelektrische Punkt liegt bei einem pH-Wert von 5,74 (325 S. 104).

#### 3.2 Verhalten im Stoffwechsel

Methionin wird aus dem Verdauungskanal aktiv resorbiert. Die Resorption ist, ebenso wie die Cysteinresorption, pyridoxolabhängig und wird von Vitamin B<sub>6</sub>-Antagonisten stark gehemmt (256).

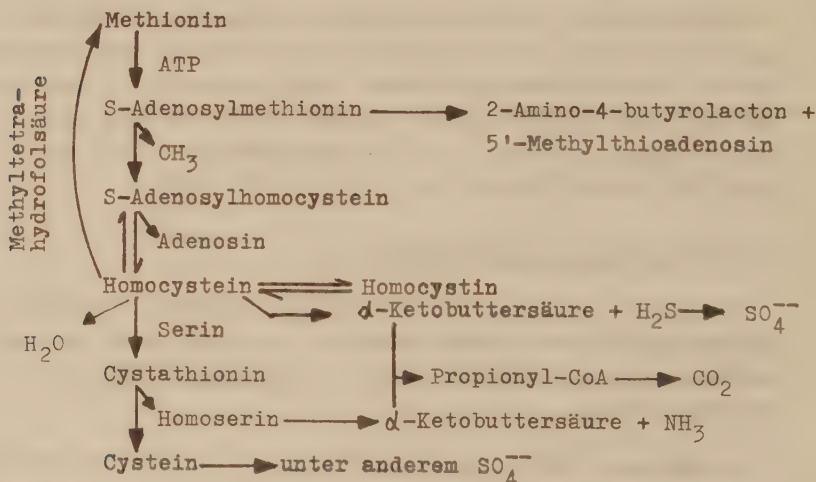
Die endogene Verteilung des Methionins entspricht der Verteilung der Proteine, da Methionin ein Eiweißbaustein ist.

Besonders methioninreiche Gewebe sind Haare, Nägel, Klauen und Hufe, da die Keratine einen hohen Methioningehalt haben (168). Die physiologische Methioninkonzentration des Blutes (Mensch) liegt zwischen 0,2 und 1,0 mg/100 ml (325 S. 802).

Methionin ist eine essentielle Aminosäure (168), kann also vom tierischen Organismus nicht oder nicht in ausreichendem Umfang (Methylierung von Homocystein: 325 S. 645) synthetisiert werden. Seine Stoffwechselreaktionen umfassen

- die Beteiligung an der Proteinsynthese, wozu sowohl das L- als auch das D-Isomere verwendet wird (65),
- die Umwandlung zu S-Adenosylmethionin einschließlich Bereitstellung von Methylgruppen (65; 116) und
- die Umwandlung zu Cystathionin, Cystein sowie anderen Metaboliten (331, 325 S. 687).

Die wichtigsten Metabolisierungsreaktionen bzw. Metaboliten gehen aus der folgenden Übersicht hervor (modifiziert nach 325 S. 687):



Als unphysiologischer Metabolit bei hohem Methioninangebot ist u. a. das toxische Methioninsulfoxid bekannt (207). Dabei könnte es sich allerdings um ein Stoffwechselprodukt der Darmflora handeln, da seine Entstehung durch Verabreichung von Antibiotica zu verhindern sein soll (110 S. 602).

Bei der Ausscheidung kann unverändertes Methionin in kleiner Menge (3-12 mg/24 Stunden) im Harn (Mensch) vorkommen (85 S. 663). Der Methioninschwefel wird als freies oder verestertes Sulfat, teilweise auch in organischer Form ausgeschieden (138), der Stickstoff als Ammoniak, Harnstoff, Harnsäure oder Kreatinin (168).

### 3.3 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

#### 3.3.1 Toxizität

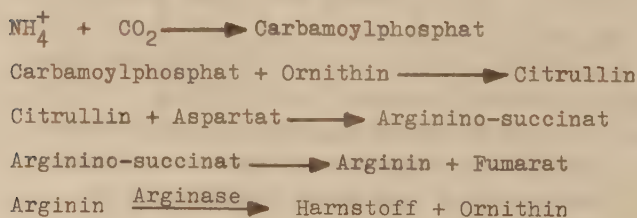
Die LD50 von Methionin nach intraperitonealer Applikation ist für Ratten beim L-Isomeren zu 4300 und beim D-Isomeren zu 5200 mg/kg Körpergewicht ermittelt worden (65). Bereits nach oraler Verabreichung von 1500-3000 mg/kg sind jedoch bei Ratten Leberzellnekrosen, zentrale Parenchydegenerationen der Leber und Gefäßschäden beobachtet worden (207). Im Futter haben hohe Methioninkonzentrationen bei entwöhnten Ratten zu vorübergehender 5 Tage langer Wachstumsstörung geführt. Die danach eintretende nahezu normale Gewichtszunahme ist von den Untersuchern als Enzyminduktion (Cystathionin-Synthetase, Cystathionase, Cysteinsulfinatcarboxylase und Serindehydratase) erklärt worden (44). Beim Menschen sind nach hoher Methioninbelastung unphysiologische toxische Metaboliten, z. B. Methioninsulfoxid, nachgewiesen worden (207), deren Bildung durch Antibiotica zu verhindern sein soll (110 S. 602). Dies legt nahe, daß es sich dabei um mikrobielle Stoffwechselprodukte der Darmflora handelt. Toxische Wirkungen einer Methioninüberdosierung sind u. a. Wachstumsverzögerung, Häm siderinablagerungen in der Leber, mikrocytäre hypochrome Anämie, Leukocytose, Leber-, Milz- und Pankreasdegeneration,

Hypercholesterinämie, verminderte Fettsäurensynthese der Leber, Nierenhypertrophie (168). Die Gefahr solcher Effekte ist besonders groß, wenn eine Leberschädigung (Cirrhose, Leberkoma) vorliegt (110 S. 602) oder bei sehr jungen Tieren mit ontogenetischer Leberinsuffizienz (168). Häufig werden in diesen Fällen nach hohen Methionindosen zentrale Vergiftungssymptome, Verwirrung etc. beobachtet (110 S. 602).

### 3.3.2 Biochemische Wirkungen

Von den biochemischen Eigenschaften des Methionins ist die aktivitätssteigernde Wirkung auf verschiedene Enzyme zu erwähnen. Zu diesen Enzymen zählen die Cystathionase und die Rhodanese (330), beides Enzyme, die im Cysteinestoffwechsel eine Rolle spielen: Cystathionase katalysiert die Überführung von Cystathionin in Cystein und  $\alpha$ -Ketobuttersäure, ist also für die (vom Methionin ausgehende) Biogenese von Cystein wichtig und die Rhodanese besorgt die Überführung von Cyanid ( $\text{CN}^-$ ) in Thiocyanat ( $\text{SCN}^-$ ), wozu Thiosulfat aus Sulfit und  $\beta$ -Thiopyruvat (ein Cysteinmetabolit, s. oben) benötigt wird. Es ist deshalb verständlich, daß die Aktivität dieser Enzyme via Enzyminduktion stimuliert wird.

Ähnlich verhält es sich wahrscheinlich mit der nach höherer Methioninzufuhr im Futter (4 % Methionin neben einem Caseingehalt von 15 %) beobachteten Aktivitätssteigerung der Arginase in der Rattenleber (168). Wahrscheinlich liegt hier eine induktive Anpassung an den hohen Stickstoffanfall im Harnstoffcyclus vor (schematisch ohne Nebenprodukte):



Das anfallende Fumarat geht in den Citronensäure-cyclus ein und wird dort über Malat in Oxalacetat übergeführt, aus welchem durch Transaminierung wieder Aspartat entsteht. Sicherlich hängt damit der gleichzeitig beobachtete Aktivitätsanstieg der Transaminasen (168) zusammen. - Eine andere Frage ist, ob die bei diesen Untersuchungen gleichzeitig beobachtete Aktivitätssteigerung der Tryptophan-2,3-dioxygenase und die Konzentrationsabnahme an NAD in der Leber spezifische Methioninwirkungen sind oder Ausdruck eines veränderten Pyridinnucleotidstoffwechsels, nachdem die Aktivität dieses Enzyms über einen feedback-Mechanismus von der Pyridinnucleotidkonzentration abhängt (325 S. 701).

Neben der Beeinflussung von Enzymaktivitäten bestehen offenbar Wechselwirkungen mit dem Protein-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel. Bei der erwähnten 4 %igen Methioninzulage zu Rattenfutter wurde ein Anstieg der Lysin- und ein Abfall der Glykokoll-, Leucin-, Serin-, Threonin- und Valinkonzentration im Plasma beobachtet sowie eine renale Mehrausscheidung von Glykokoll, Alanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Histidin und Lysin, nicht dagegen von Threonin und Valin (168). In einem anderen Versuch (248) mit Kühen wurde in der Milch nach zusätzlicher Methioninfütterung die Konzentration an kurz-, mittel- und langkettigen Fettsäuren (248) und der Proteingehalt (70) erhöht. Auch die Konzentration der Ketokörper im Blut stieg an (248). Die Befunde werden mit einer Beeinflussung der Pansenflora durch Methionin in Verbindung gebracht (248). - Schließlich soll noch darauf hingewiesen werden, daß Methionin zu den sogenannten glucoplastischen Aminosäuren gehört, d. h. auch den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen kann (325 S. 678).

### 3.3.3 Wirkung auf Gewebe, Organe und Organfunktionen

In Versuchen mit eiweißarm ernährten Ratten konnte gezeigt werden, daß die Verabreichung von Methionin die Wundheilung fördert; dasselbe wurde bei der Behandlung von Heparingeschwüren an der enthaarten

Meerschweinchenhaut beobachtet (207). Als Ursache wird eine Stimulation des SH-Stoffwechsels erwähnt (326).

Bei einem Mäuseversuch hat sich gezeigt, daß die Verabreichung von Methionin zu einem stärkeren Befall der Versuchstiere durch Moskitos führt. Offenbar wird die Haut solcher Tiere attraktiver für diese Insekten, obwohl im Blut keine erhöhten Methioninspiegel vorlagen (125).

Von Methionin wird - ebenso wie von Cystein (s. oben) - eine Beeinflussung des ZNS berichtet. Bei schizophrenen Menschen verursachte eine Methioninbelastung eine Verstärkung der psychotischen Symptome (290), in anderen Fällen trat eine Besserung ein (207). Anscheinend hängt die Wirkung von den wohl recht verschiedenen Ursachen dieser Psychose ab. Von Homocystein, einem Methioninmetaboliten, wird eine krampfauslösende Wirkung bei Ratten berichtet (291). Auch DL-Methionin-DL-Sulfoximin ist eine konvulsiv wirkende Substanz, welche in der Epilepsieforschung Verwendung findet (292).

Eine andere Wirkung ist am Blut von Ratten beobachtet worden. Hier senkte Methionin die totale Eisenbindungskapazität und (als Folge davon?) den Hämoglobingehalt und den Hämatokritwert (198). Dagegen konnten die Ziegenmilchanämie und die bei Ziegenmilchernährung bei Rattensäuglingen auftretenden Gewichtsverluste durch Supplementierung von Methionin (und Cystein) verhindert werden (200). Offen ist, ob dies auch für die Ziegenmilchanämie des menschlichen Säuglings (263 S. 8 und 12) gilt.

Auch die experimentelle Arteriosklerose läßt sich im Tierversuch durch Methionin günstig beeinflussen, ohne daß dieses Ergebnis beim Menschen reproduziert werden kann (207).

Mit Erfolg scheint jedoch die Amyloidbildung durch Methionin beeinflußbar zu sein (163; 313).

### 3.4 Klinische Anwendung

Methionin ist regelmäßiger Bestandteil parenteraler Nährlösungen und im übrigen in der Astronautennahrung enthalten, die wegen ihrer Schlackenarmut auch therapeutisch verwendet werden kann, wenn der Darmkanal ruhig gestellt werden muß (65).

Zur Behandlung von Magengeschwüren infolge zu starker Salzsäureproduktion wird S-Methylmethionin, sogenanntes Vitamin U, empfohlen (190 S 1103; 260). Auch bei Verbrennungen soll Methionin vorteilhaft sein (227), ebenso bei hämorrhagischer Diathese (207).

Breiten Raum nimmt die Anwendung von Methionin bei Lebererkrankungen ein. Es ist u. a. verwendet worden bei Leberdystrophie (207), gelber Leberatrophie (65; 207), Leberverfettung verschiedener Genese (65; 207), Verschlußikterus (207), Hepatitis (230), Leberkoma (207) und beginnender Lebercirrhose (207). Auch bei Schwangerschaftserbrechen und Eklampsie wird Methionin empfohlen, da diese Zustände häufig mit einer Leberschädigung vergesellschaftet seien (207). Als Begründung für die Methioninverabreichung bei Lebererkrankungen wird seine Beteiligung an der Biosynthese von Cholin und Lecithin und die Bereitstellung von Methylgruppen im intermediären Stoffwechsel angegeben (65; 116). Die Erfolge waren jedoch nicht immer überzeugend, so z. B. bei schweren Leberfunktionsstörungen, Leberkoma, Hepatitis epidemica und natürlich bei fortgeschrittener (nicht bei beginnender) Lebercirrhose (207). Besonders hingewiesen wird auf die Notwendigkeit, Methionin nicht allein, sondern in Kombination mit Cholin, Cystin etc. anzuwenden (207).

Eine Methioninsubstitution ist theoretisch angezeigt bei gestörter intermediärer Umwandlung von Cyanocobalamin in Desoxyadenosylcobalamin. Eine solche Stoffwechselstörung hat bei einem Kind zum Tod geführt, wobei stark erniedrigte Methioninkonzentrationen im Blut und Harn vorlagen (178).

Die Folge dieser Störung ist nämlich eine Hemmung der biogenen Transformation von Homocystein zu Methionin (s. Metabolisierungsreaktionen von Methionin), weil die Übertragung von  $C_1$ -Fragmenten durch das Tetrahydrofolsäuresystem Desoxyadenosylcobalamin benötigt.

Bei einem anderen Kind konnte eine Lipidnephrose mit Methionin erfolgreich behandelt werden. Hier führte die 6-wöchige Verabreichung von DL-Methionin zu einer Normalisierung der Dysproteinämie, des erhöhten Serumcholesterinspiegels und den Veränderungen der Harnzusammensetzung (207).

Schließlich ist <sup>75</sup>Se-Methionin in der klinischen Diagnostik zur Erstellung von Pankreas-Szintigrammen verwendet worden und hat zur Entdeckung von chronischen Entzündungen, herdförmigen Fibrosen und Tumoren in Fällen geführt, welche vorher unauffällig waren (147).

### 3.5 Anwendung bei Vergiftungen

Ebenso wie bei Lebererkrankungen ist Methionin vor allem bei Vergiftungen verwendet worden, die mit einer Leberschädigung einhergehen. Von günstigen Wirkungen mit Methionin und simultan verabreichter Glucose wird bei folgenden Giften berichtet: Gelber Phosphor (207), Arsen (207), Äthanol (207), Chloroform (207), Tetrachlorkohlenstoff (167; 207), Chlorkohlenwasserstoffe (110 S. 602), Barbitursäurederivate (207) und Knollenblätterpilze, Pantherpilze und Lorchel (207). Eine prophylaktische Wirkung zeigte Methionin bei experimenteller Allylalkohol- (61) und Perfluor-Acetondihydratvergiftung (167). Die Schutzwirkung des Methionins ist offenbar nicht nur auf die Leber beschränkt, sondern erstreckt sich auch auf Blutzellen (Granulocyten) (207) oder die Niere (110 S. 602).

Beim Huhn konnte durch Methionin die thyreotoxische Wirkung von getrockneter Schilddrüse und jodiertem Casein verhindert werden (168). Dies wird von den Untersuchern

mit einer (methioninabhängigen) Erhöhung der GSH-Konzentration in Blut und Geweben und deren antagonistischer Wirkung auf die entkoppelte oxidative Phosphorylierung in Verbindung gebracht, könnte aber auch mit einer - von Cystein bekannten (170) - Dehalogenierung von Thyroxin zusammenhängen.

Ohne Wirkung scheint Methionin bei der Thalliumvergiftung zu sein (188).

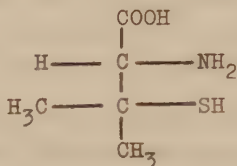
### 3.6 Sonstige Anwendungen

Eine praktisch wichtige Verwendung von Methionin ist dessen Supplementierung in Futtermitteln (189), um deren biologische Vollwertigkeit zu gewährleisten.

#### 4. D-Penicillamin

##### 4.1 Chemie

D-Penicillamin ist chemisch D-3-Mercaptovalin (191 S. 789). Es hat ein Molekulargewicht von 149,21 (190 S. 777), die Summenformel  $C_5H_{11}NO_2S$  (190 S. 777) und folgende Strukturformel:



(191 S. 789; 251 S. 4720; 10; 114; 62; 190 S. 777).

Von Penicillamin sind die D- und L-Form und das Razemat bekannt.

Penicillamin bildet weiße hygroskopische Kristalle (191 S. 789; 251 S. 4720) und ist wasserlöslich (114).

Der Schmelzpunkt der freien Base beträgt  $198,5^\circ\text{C}$  und des Hydrochlorids unter Zersetzung  $177,5^\circ\text{C}$  (191 S. 789).

Penicillamin ist leicht löslich in Wasser und löslich in Alkohol (190 S. 777). Wässrige Lösungen sind bei einem pH-Wert von 2 - 4 ziemlich stabil (251 S. 4720; 190 S. 777).

Penicillamin ist ein Chelatbildner für Metalle. Das Chelat ist wasserlöslich und glomerulär filtrierbar (138). Im Falle des Penicillamins wird das zweizählige Chelat von der Sulfhydryl- und der Aminogruppe gebildet (bei Beteiligung der Carboxylgruppe können auch dreizählige Chelate entstehen: 114). Wahrscheinlich wird ein Kupferatom von zwei Penicillaminmolekülen gebunden (8). Zum experimentellen Nachweis der Chelatbildung ist Kobalt benutzt worden (20).

Die Stabilität der Penicillaminchelate ist unterschiedlich (8). Sie nimmt in der Reihenfolge Kupfer, Gold, Blei, Quecksilber, Kobalt und Zink ab. An anderer Stelle wird die Reihenfolge der Affinität von D-Penicillamin zu Metallen folgendermaßen angegeben: Quecksilber, Kupfer, Silber, Blei, Nickel, Cadmium, Zink, Kobalt, Eisen und Mangan (175).

Offenbar geht D-Penicillamin jedoch mit Kupfer die festeste Bindung ein.

Die Chelatbildung findet auch in vivo statt, ohne Prädilektion für ein bestimmtes Organ (114).

#### 4.2 Verhalten im Stoffwechsel

Die Resorption von Penicillamin wurde bei Ratten untersucht. Das L-Isomere wurde im Gegensatz zur D-Form aktiv transportiert. Der Transport war in Gegenwart von Cyaniden, L-Methionin und L-Valin verringert (322). Nach radioaktiver Markierung betrug die enterale Resorption der Ratte bei D-Penicillamin 57 % und bei L-Penicillamin 71 %. Eine Dosisabhängigkeit konnte nicht gefunden werden, aber der relative Gehalt der Organe an markierter Substanz nahm mit steigender Dosis ab. Bei Ratten, denen 16 Stunden vor Verabfolgung des D-Penicillamins das Futter entzogen wurde, lag die Resorption etwas höher als bei solchen Tieren, die bis zum Versuch Futter ad libitum erhielten, während die Resorption des L-Penicillamins von diesen Maßnahmen nicht beeinflusst wurde. Bei oraler Gabe von L-Penicillamin entstehen gegenüber der D-Form höhere Blutspiegel (255).

Nach intravenöser Gabe von radioaktivem Penicillamin wird die meiste Aktivität in der Haut gefunden. 12 Stunden nach der Injektion und später nimmt die Konzentration in der Reihenfolge Haut > Plasma > Organe > Erythrozyten > Gehirn ab. Die Aktivität im Knochenmark ist geringer als im Knochen (236).

Im Plasma liegt Penicillamin gebunden und in freier Form vor. Der gebundene Teil ist überwiegend an Albumin, ein kleiner Rest an  $\alpha$ -Globulin gebunden. Es wird angenommen, daß dieser Rest eine Coeruloplasmin-Kupfer-Penicillamin-Bindung darstellt. Die Halbwertszeiten gebundenen Penicillamins stimmen bei der Ratte mit denen des Serumalbumins überein, woraus die Annahme abgeleitet wird, daß das im Kreislauf gebundene Penicillamin die Lebensdauer des Trägereiweißes hat (255). An anderen Stellen (237; 236) wird die Halbwertszeit des an das Plasma gebundenen Penicillamins mit etwa 90 Stunden angegeben. Dieselbe Untersucherin bezeichnet die Bindung von D-Penicillamin an die Plasmaproteine als zeitabhängig (236). In vitro konnte mit markiertem D-Penicillamin gezeigt werden, daß der an Serumproteine gebundene Anteil von der Konzentration des D-Penicillamins abhängt und von der Konzentration der SH-Gruppen im Serum limitiert wird. Die erwähnte überwiegende Penicillaminbindung an Albumin soll darauf beruhen, daß das Albumin praktisch die gesamten SH-Gruppen der Blutproteine enthält. Mit SH-haltigen Verbindungen, wie auch mit dem Disulfid Cystin und N-Äthylmaleimid (NEM) kann die Penicillaminbindung an Plasmaproteine herabgesetzt werden. Es wird daher angenommen, daß D-Penicillamin mit Albumin gemischte Disulfide bildet, wie dies für Cystein bekannt ist (237). Das gebundene D-Penicillamin wird, wenn man von dem kleinen Globulinanteil absieht, für die Zeitdauer der Bindung pharmakologisch nicht wirksam (255; 236).

Die zweite Fraktion ist das sogenannte freie Penicillamin. Es liegt entweder als symmetrisches Disulfid Penicillamin-Penicillamin oder als gemischtes Disulfid Penicillamin-Cystein vor (237). Eine halbe Stunde nach peroraler Gabe beträgt die freie, nicht an das Eiweiß gebundene Aktivität markierten D-Penicillamins 48 %. L-Penicillamin verhält sich ähnlich (255).

Das freie Penicillamin, also das symmetrische und das gemischte Disulfid verläßt die Blutbahn und diffundiert

in den Intrazellulärraum (237). Sein Verteilungsraum ist wahrscheinlich das gesamte Körperwasser (236).

Bei der Verteilung in den Organen fällt auf, daß enteral resorbiertes Penicillamin relativ stärker vom Gewebe festgehalten wird, als intravenös appliziertes. Als Erklärung wird angegeben, daß nach oraler Gabe der zeitliche Verlauf der Plasmakonzentration günstigere Voraussetzungen für die Bindung an Proteine ergibt (236). In den Geweben wird L-Penicillamin stärker als D-Penicillamin festgehalten und auch in geringerem Umfang wieder freigegeben. Es soll fester als D-Penicillamin an Proteine gebunden werden und in vitro wurde sein Einbau in Eiweiß nachgewiesen (236). Auch von anderer Seite wird über den Einbau von L-Penicillamin in Eiweiß berichtet (114). In der Leber wird L-Penicillamin länger als D-Penicillamin retiniert, was gleichfalls als Hinweis auf den Einbau in Proteine gewertet wird (236). Das Maximum der Radioaktivität in der Leber nach Verabreichung von markiertem D- wie auch L-Penicillamin tritt im Laufe der ersten Stunde auf und L-Penicillamin erreicht dabei doppelt so hohe Konzentrationen wie das D-Isomere. Auch im Auge reichert sich das L-Isomere doppelt so stark an wie die D-Form; die Ausscheidungskurven verlaufen aber annähernd parallel (256).

Nach oraler Gabe von markiertem D-Penicillamin können in kinetischer Hinsicht drei Gruppen von Organen unterschieden werden. Die erste Gruppe umfaßt Niere und Leber. Beide Organe werden sehr gut durchblutet und haben Ausscheidungsfunktionen. Die höchste Anreicherung tritt hier schon nach 30 Minuten auf, die Ausscheidung erfolgt ebenso schnell (256), wobei die Aktivitätsabnahme in den Nieren sowohl nach D- als auch nach L-Penicillamin schneller als in allen anderen Organen abläuft (236). Die Augen verhalten sich ähnlich wie Leber und Nieren (256).

Die zweite Gruppe zeichnet sich durch verzögerte Anreicherung aus. Das Maximum wird hier nicht vor der vierten

Stunde erreicht und der Konzentrationsabfall erfolgt langsam. Hierher gehören Aorta, Lunge, Haut, Sehne, Knochen und mit einiger Abweichung auch das Peritoneum.

Die dritte Gruppe wird von Inkretionsorganen mit aktivem Stoffwechsel gebildet, das sind Hoden, Pankreas und Nebennieren. In dieser Gruppe erfolgt eine schnelle Anreicherung und ein langsamer Abfall. Die Schilddrüse gehört auch in diese Gruppe, macht aber insofern eine Ausnahme, als Aktivitätsanreicherung langsamer eintritt als bei den anderen Organen dieser Gruppe.

Das kinetische Verhalten von L-Penicillamin läßt sich auch in die erwähnten drei Gruppen einteilen. Dabei gibt es zwei Ausnahmen. Erstens ist die Konzentration der Aktivität in allen Organen höher als nach D-Penicillamin und zweitens bildet die Schilddrüse keine Ausnahme.

Im Gehirn ist der Unterschied in der Anreicherung zwischen der D- und L-Form größer als in anderen Organen, der Abfall entspricht annähernd dem der dritten Gruppe.

Bei der Anreicherung der Aktivität in den Kollagenfraktionen von Haut und Sehnen (Tropokollagen, Präkollagen und unlösliches Metakollagen) unterscheiden sich D- und L-Penicillamin. Bei D-Penicillamin erscheint die Aktivität ziemlich konstant und gleichmäßig verteilt in Tropo- und Präkollagen. Im Metakollagen ist nur wenig zu finden. Beim L-Penicillamin findet sich mehr Aktivität im Metakollagen auf Kosten des Tropokollagens. Dabei steigt der Aktivitätsgehalt bis zur 8. Stunde deutlich an.

Die Affinität von D-Penicillamin zu Kollagen entspricht in vitro der Affinität zum Albumin. Wenn die Konzentration von D-Penicillamin ansteigt, erhöht sich der an Kollagen gebundene Anteil exponentiell. Das prozentuale Bindungsvermögen von D-Penicillamin an Kollagen nimmt mit steigender D-Penicillaminkonzentration zu und erreicht schließlich rund 17 %. Albumin vermag nur

sehr viel weniger D-Penicillamin zu binden und das prozentuale Bindungsvermögen, das bei 8 % liegt, ändert sich mit steigenden Konzentrationen nicht. Der Autor weist darauf hin, daß diese Versuche bei nicht physiologischen pH-Werten gemacht wurden und somit nicht vorbehaltlos vergleichbar sind (256).

Ein intermediärer Abbau von Penicillamin findet nicht oder nur in geringem Ausmaß statt (9). Dies ergaben auch Versuche mit markiertem Razemat (236), wobei lediglich Spuren von  $^{14}\text{CO}_2$  in der Atemluft nachzuweisen waren. Wichtigste intermediäre Umsetzung ist somit die erwähnte Bildung symmetrischer und gemischter Disulfide und der Einbau des L-Penicillamins in Proteine (114).

Penicillamin wird nicht an Glukuron- oder Schwefelsäure gebunden oder von der Cysteindesulphydrase angegriffen. In Ausscheidungsversuchen mit Ratten stieg das ausgeschiedene anorganische Sulfat gegenüber Kontrolltieren zwar an, der Anstieg war aber statistisch nicht signifikant (235). Die Auffassung, daß von Penicillamin etwa 50 % zu anorganischem Sulfat abgebaut werden (199), wird von anderen Untersuchern nicht geteilt (235).

Bei Ratten wird oral gegebene Penicillosäure zu 4 % und oral gegebene Penillosäure zu 16 % zu Penicillamin abgebaut, das dann mit dem Harn ausgeschieden wird (275). Bei Patienten mit Leberschäden wird Penicillin zu Penicillamin abgebaut (321 S. 159). Extreme Dosen von Penicillin G verursachen deshalb ähnliche Bindegewebsstörungen wie Penicillamin (279).

Die Speicherung des L-Penicillamins beruht auf seiner Bindung an Proteine. Die Ausscheidung von Penicillamin ist im Harn und in den Faeces nachgewiesen worden (236). Die Niere spielt jedoch eine wesentlich größere Rolle. Bei Ratten sind nach parenteraler Verabreichung von D-Penicillamin 97 % und von L-Penicillamin 89 % der applizierten Dosen im Harn aufgefunden worden (236).

Die Wiederauffindungsrate ist jedoch der Dosis umgekehrt proportional (323) und wird für D-Penicillamin mit 57-80 % und L-Penicillamin mit 42-59 % angegeben (236). Die Ausscheidungsrate über den Darmkanal beträgt maximal 4 % einer parenteral applizierten Dosis, wobei das Verhältnis der L- zur D-Form größer als 1 ist (236). Im Harn ist dieses Verhältnis kleiner als 1 (236).

Die renale Ausscheidung von Penicillamin erfolgt mit 2 verschiedenen Geschwindigkeiten, wobei die Halbwertszeiten in der Größenordnung von Stunden (236; 255) bzw. Wochen (236) zu liegen scheinen. Bei der schnellen Fraktion handelt es sich um freies Penicillamin oder die erwähnten symmetrischen bzw. gemischten Disulfide (236). Alle drei Formen werden glomerulär filtriert (237), teilweise (das symmetrische Disulfid) auch tubulär sezerniert (323) und wieder rückresorbiert (das gemischte Disulfid mehr als das symmetrische) (237). Beide Disulfide sollen 24 Stunden nach einer Verabreichung von D-Penicillamin nicht mehr im Harn nachweisbar sein (323).

#### 4.3 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

##### 4.3.1 Toxizität

Die Toxizität der einzelnen Isomeren ist stark verschieden. Von D-Penicillamin vertragen Ratten ohne toxische Symptome 1200 mg/kg Körpergewicht oral (10; 9) und bis zu 2000 mg/kg Körpergewicht intravenös (114).

Die LD<sub>50</sub> des D-Penicillamins beträgt bei der Albinomaus 3840 mg/kg Körpergewicht intravenös und 8419 mg/kg Körpergewicht oral (337). Diese Toxizitätsangaben gelten für die männliche Maus; für weibliche Tiere ist die LD<sub>50</sub> 4098 mg/kg Körpergewicht intravenös und 8900 mg/kg Körpergewicht oral. Die Vergiftung verläuft bei der Maus mit anfänglich leichter Erregung, später mit motorischen Störungen, wie Stelzgang, Taumeln und Festliegen. Die

Atmung kann verstärkt und beschleunigt sein und kann in Dyspnoe übergehen. Es kommt zu Durchfällen. Bei der Sektion werden makroskopisch keine Hinweise auf pathologische Organveränderungen gefunden (78). Bei der Albino-ratte führen 500 mg/kg intravenös oder 5000 mg/kg Körpergewicht oral noch nicht zum Tode. Im Dauerversuch über 90 Tage erzeugten 1250 mg/kg Körpergewicht D-Penicillamin, wahrscheinlich oral gegeben - nähere Angabe fehlt - bei der Ratte flächenförmige subkutane Blutungen im dorso-lateralen Bereich, aber sonst keine sichtbaren Nebenwirkungen (337).

Der wache Hund verträgt intravenös 5 ml einer 5 %igen Lösung, das sind 250 mg D-Penicillamin, ohne Reaktionen zu zeigen. Ratten vertragen 500 mg/kg Körpergewicht in 5 %iger Lösung intraperitoneal, täglich über 4 Wochen, ohne eindeutige toxische Symptome. Bei diesem chronischen Toxizitätsversuch blieben Wasserausscheidung, Blutbild und die Obduktion ohne pathologischen Befund (138; 114).

Als häufigste Nebenwirkungen werden Sensibilisierung (303; 203), toxische Nephrose, selbst mit letalem Ausgang (203) und nephrotische Syndrome (112) beschrieben. Ein einzelner Fall eines allgemeinen Lupus erythematosus-ähnlichen Syndroms auf D-Penicillamin-Therapie wird berichtet. Das Syndrom ging nach Absetzen der Therapie zurück und trat bei erneuter Behandlungsaufnahme 18 Monate später nicht mehr auf (63). Eine weitere Nebenwirkung ist die Beeinträchtigung oder gar der Verlust des Geschmacks-sinnes (329). Ratten fangen dabei an, Salzlösungen verschiedener Konzentration, Lösungen von Natrium-Sacharin oder Salmiak zu bevorzugen und die Flüssigkeitsaufnahme zu steigern (33; 335; 142). Im Fall der Salzlösungen wurde von einer Untersuchungsgruppe D-Penicillamin gleichzeitig mit mineralisiertem Futter gegeben und das D-Penicillamin nach einiger Zeit plötzlich abgesetzt.

Dabei gingen die Geschmacksbevorzugungen und die gesteigerte Flüssigkeitsaufnahme zur Norm zurück (142). Die erste Manifestation der Beeinträchtigung des Geschmackssinnes ist die verminderte Fähigkeit, süß zu erkennen (243).

Gegen allergische Reaktion von Morbus-WILSON-Patienten gegenüber D-Penicillamin ist Desensibilisierung mit Penicillin G mit Erfolg versucht worden. Anschließend konnte D-Penicillamin in voller therapeutischer Dosis angewandt werden (192).

Als Nebenwirkungen der Polyarthritistherapie mit D-Penicillamin werden Agranulocytosen (179; 102), Magenunverträglichkeiten (102), mit Vitamin B<sub>6</sub> beherrschbare (193) und unbeherrschbare allergische Hautveränderungen (102), Leukopenien (102), Albuminurie, Hypo- und Ageusie beschrieben (179; 193). Die Nebenwirkungen können in einzelnen Fällen zum Absetzen zwingen (183; 102).

Die Nebenwirkungsrate bei der Lungenfibrose (34) ist hoch (80), dosisabhängig (55) und schließt Leukopenie und Nephrotoxizität ein (135; 34).

Bei der Therapie der Cystinurie mit D-Penicillamin und N-Acetyl-D-Penicillamin werden schwere Nebenwirkungen beschrieben. Akute toxische und Überempfindlichkeitsreaktionen werden für ein Drittel bis die Hälfte der behandelten Fälle angegeben (93; 108), für N-Acetyl-D-Penicillamin seltener und schwächer ausgeprägt als für D-Penicillamin (299). Nephrotische Syndrome (246; 299; 297) können bei Absetzen verschwinden (299) oder auch letal ausgehen (93). Proteinurie kommt auch für sich allein vor (108; 299). Während der Schwangerschaft gegebenes D-Penicillamin führte in einem Fall zum Nachweis von symmetrischem Penicillamindisulfid und gemischtem Cystein-D-Penicillamindisulfid, beim Kind auch noch nach der Geburt (40), in einem anderen Fall zu einem generalisierten Bindegewebsdefekt, der auf Beeinflussung des fetalen Kollagens durch D-Penicillamin

zurückgeführt wird (246). Agranulozytosen werden angegeben (297) und ein Patient entwickelte ein schweres nephrotisches Syndrom und Laborwerte eines systemischen Lupus Erythematodes (246). Lupus Erythematodes wird auch an anderen Stellen als seltene, reversible Nebenwirkung der D-Penicillamin-Behandlung beschrieben (22; 29; 105). Bei licht- und elektronenmikroskopischer Untersuchung von Glomerula von cystinurischen Patienten, die auf Penicillamin-Behandlung Proteinurie entwickelt hatten, fanden sich ähnliche Veränderungen wie bei immunologisch verursachter Nephritis (108). Trotz ausdrücklicher Betonung günstiger Ergebnisse wird empfohlen, in vertretbaren Fällen auf die Therapie der Cystinurie mit D-Penicillamin zu verzichten, um die häufig schweren und manchmal letalen Nebenwirkungen zu vermeiden (93).

Teratologisch ist D-Penicillamin nicht indifferent. Bei Ratten wurden am 10. bis 15. Tag der Trächtigkeit eine hohe Anzahl von Gaumenspalten bei den Jungen erzeugt, wobei der 15. Tag besonders kritisch war (296).

Im Gegensatz zur D-Form ist das L-Isomere eine unterschieden toxische Substanz (138; 114). Besonders wird in dem Zusammenhang auf diejenigen Nebenwirkungen hingewiesen, die von L- oder DL-Präparaten hervorgerufen werden. Präparate, die das L-Isomere oder das Razemat enthalten, sind in den USA gekennzeichnet, in der Bundesrepublik Deutschland nicht (169).

Es wird angenommen, daß die Toxizität einerseits auf dem Einbau in Proteine (Enzymproteine!) beruht, da die Struktur der des Valins ähnlich ist (114), andererseits auf dem Pyridoxalphosphat-Antagonismus (10; 138; 110 S. 1595).

Nach L-Penicillamin wurde beim Menschen Neuritis der nervi optici beobachtet (329). Bei Ratten hemmt L-Penicillamin das Wachstum, erzeugt polyneuritische Symptome und führt zum Tode (138; 114).

Die Toxizität des Razemats geht auf die Anwesenheit der L-Form zurück (114). Die LD50 einer einzelnen oralen Gabe von DL-Penicillamin bei der Ratte ist 365 mg/kg Körpergewicht (10; 9). Der Tod tritt nach anfallsweisem Herumlaufen, Schreien, Speicheln und Krämpfen ein (9). Eine krampferzeugende Dosis von DL-Penicillamin wirkt auf Ratten zu 90 % tödlich (292). Mit markiertem DL-Penicillamin konnte gezeigt werden, daß toxische Reaktionen, die bei einem Teil der Patienten auftreten, nicht auf eine verschiedene Metabolisierung des Penicillamins bei den einzelnen Patienten zurückzuführen sind (89).

#### 4.3.2 Biochemische Wirkungen

D-Penicillamin vermag Disulfidbindungen zu reduzieren (102). Mit Pyridoxalphosphat soll es sich zu einem Tetrahydroisochinolin- (137) und einem Thiazolidinderivat (10; 138) umsetzen, das renal ausgeschieden wird und so zu Vitamin B<sub>6</sub>-Verlusten führt.

In vitro hemmt D-Penicillamin die Aktivität der Erythrocyten-Acetylcholinesterase (261). Außerdem wird die Prolinhydroxylase und die Monaminoxidase der Haut gehemmt (149) und die Pyruvatkinase im Gehirn leicht aktiviert (276).

Weitere biochemische Wirkungen sind eine Hemmung der Hämsynthese und eine Stimulation der Eisenaufnahme in Reticulocyten (238).

Die Membranen von isolierten Leberlysosomen werden von D-Penicillamin stabilisiert, wie aus verminderter Freisetzung von Glukuronidase geschlossen wird. Kupferionen labilisieren die Membran und dieser Effekt wird durch Chelatbildner umgekehrt (36).

#### 4.3.3 Wirkungen auf Gewebe, Organe und Organfunktionen

Bei der Kollagenbildung kann D-Penicillamin intramolekular durch Thiazolidinbildung die Aldehydgruppen

blockieren und die Quervernetzung verhindern sowie bereits bestehende Aldehydbindungen spalten (114; 78; 205). Der lösliche Kollagenanteil nimmt durch diese Wirkung zu (212; 104; 138; 75; 55;) und der unlösliche ab (138; 212).

Der Abbau unlöslichen Kollagens ist dem Alter der Ratten umgekehrt proportional, d. h. daß der Kollagenstoffwechsel bei älteren Tieren weniger und bei jüngeren stärker beeinflusst wird (212). Durch Reduktion der Aldehydgruppen mit Natriumboranat ( $\text{NaBH}_4$ ) geht die Bindungsmöglichkeit an Penicillamin verloren (138; 51).

Die Synthese neuen Kollagens scheint von D-Penicillamin nicht beeinflusst zu werden (212), es wird allerdings auch das Gegenteil angenommen (337). Eine künstlich stimulierte Kollagensynthese kann mit D-Penicillamin gehemmt werden (35).

Bei einem Versuch mit markiertem Prolin und der Gabe von D-Penicillamin an Ratten stieg das neutralsalzlösliche, nicht aber das säurelösliche Kollagen an. Sowohl die Gesamtmenge an Hydroxyprolin als auch seine Ausscheidung mit dem Harn erfuhr keine Veränderung. Daraus wird geschlossen, daß D-Penicillamin weder die Neusynthese noch den Abbau von Kollagen beeinflusst. Im Gegensatz zum Vorstehenden wird auch angenommen, daß keine Überführung vor dem Versuch vorhandenen unlöslichen Kollagens in die lösliche Form stattgefunden hat (157).

D-Penicillamin läßt bei Ratten die Hautdicke zurückgehen und die Kraft, die zum Zerreißen definierter Hautstücke notwendig ist, wird verringert (78). Dabei wird neben der oben angeführten Wirkung auf die Kollagene auch eine Spaltung intramolekularer Disulfidbrücken bei makromolekularen und polymeren Proteinen diskutiert (77).

Glucocorticosteroide verschieben das Verhältnis von löslichem zu unlöslichem Kollagen in Richtung auf das

unlösliche und hemmen sowohl die Synthese als auch den Abbau des Kollagens. Da sie ebenso wie D-Penicillamin in der Behandlung der Kollagenosen eingesetzt werden, wurde in einem Versuch mit simultaner oraler Gabe von D-Penicillamin und dem Glucocorticosteroid Paramethason die gegenseitige Beeinflussung geprüft und kein Antagonismus gefunden (75).

Bei Ratten verschiedenen Alters nimmt die Reißkraft der Haut auf D-Penicillamingaben bei jüngeren Tieren in größerem Ausmaß als bei älteren Tieren ab. Die Abnahme der jüngsten Versuchsgruppe betrug 87,6 %, die der ältesten nur noch 36,5 %. Diese Ergebnisse werden mit dem Ansteigen der unlöslichen Kollagenform mit zunehmendem Alter der Tiere und der geringeren Beeinflussung dieser unlöslichen Form durch D-Penicillamin erklärt (76).

Bei der Untersuchung der Dehnungskraft der Haut des Rattenschwanzes und der Herauslösbarkeit von Hautkollagen bewirkt Penicillamin eine Abnahme der Dehnungskraft und erhöhte Extrahierbarkeit in Neutralsalzlösungen. Thiole, die eine Aminogruppe an dem an das Thiol angrenzenden C-Atom haben, wie Cysteamin, Cystein, Penicillamin, haben eine größere Wirkung auf die Dehnungskraft als solche, bei denen die Aminogruppe blockiert ist, wie N-Acetyl-Cystein, N-Acetyl-Penicillamin und Glutathion (104). Andere bezeichnen Verbindungen mit blockierter Aminogruppe oder auch eliminierten Sulfhydrylgruppe als unwirksam (212).

Bei der Fibrosierung von Geweben ist die Syntheserate des Kollagens um ein Vielfaches erhöht (34). Bei Vergleichsuntersuchungen von Menschen mit Sklerodermie mit gesunden Kontrollpersonen war die Löslichkeit des Kollagens bei den Sklerodermiepatienten höher. Durch Langzeitbehandlung mit D-Penicillamin konnte dieses veränderte Löslichkeitsmuster zur Norm gebracht werden. Bei der Sklerodermie wird eine Störung der Kollagenvernetzung vermutet (336).

D-Penicillamin verringert dosisabhängig die Bildung von Hydroxyprolin in ulnae von Mäuseembryonen. Durch Erhöhung der Menge an  $\text{Fe}^{2+}$  im Inkubationsmedium kann diese Hemmung umgekehrt werden (317). Die proximale Epiphyse der Tibia heranwachsender Ratten zeigt auf Penicillamin Verdickung der Epiphysenfugenscheibe, periodische Überkreuzungen kollagener Fibrillen im Abstand von etwa 640 Angström, einzelne Zellnekrosen im Knorpel und erhöhten Calciumphosphatanteil im Knorpel (249; 250).

In experimentell gesetzten Hautwunden bei Ratten erzeugt D-Penicillamin eine Verringerung der Hautstärke (205) und eine Verschiebung des Kollagens in die neutral-salzlösliche Fraktion (205; 15). Das säurelösliche Kollagen kann um 200 % in Granulomen und um 30 % in der Haut zunehmen. Auch Hemmung der Kollagensynthese im Granulationsgewebe von Hautwunden von Ratten wird gefunden (35). Die Wundheilung kann verzögert sein (138).

Auch die Quervernetzung des Gerüsteiweißes Elastin wird von Penicillamin gehemmt (337; 78; 138; 119; 118; 234). Das führt zusammen mit der Wirkung auf das Kollagen bei Lungen von Ratten zu einer Elastizitätsabnahme bei Füllungen mit Luft oder Salzlösungen (119; 118). Die Alveolen sind geringgradig vergrößert (119), der Gehalt der Lungen an Elastin geht deutlich zurück. Gegenüber den Kontrolltieren haben die Versuchstiere einen fast 65 % höheren Aldehydgehalt im Elastin. Diese Befunde werden auf die gehemmte Quervernetzung des Elastins zurückgeführt (118). Bei Kaninchen, die D-Penicillamin erhalten haben, steigt die inspiratorische und die Vitalkapazität wie auch die Dehnbarkeit der Lungen an. Der Hexosamingehalt ist bei den mit D-Penicillamin behandelten Tieren erhöht (30). Bei der Lungenfibrose des Menschen werden mit D-Penicillamin Erfolge gesehen, die jedoch infolge der schlechten Vaskularisierung der fibrotischen Bezirke nur langsam manifest werden (34).

Auch Hautbrüchigkeit und verzögerte Wundheilung

durch gehemmte Bildung unlöslichen Kollagens wird beschrieben (138). Im Fall einer mit Quarzinjektionen bei Meerschweinchen experimentell erzeugten Silikose beschleunigte Penicillamin die entstehende Fibrose (301).

D-Penicillamin und  $\beta$ -Aminopropionitril hemmen die Hautverdichtung (91).  $\beta$ -Aminopropionitril - nicht aber Penicillamin (78) - hemmt das Enzym Lysiloxydase (76) und damit den Initialschritt der Vernetzung, die Umwandlung des Lysins zu  $\alpha$ -Amino-adipin- $\delta$ -Semialehyd bei Kollagen und Elastin. D-Penicillamin hemmt den zweiten Schritt (234). Deshalb hat lathyritisches Kollagen und Elastin Aldehydmangel, während die Aldehydgruppen nach D-Penicillamin über die Norm ansteigen (51; 234). Die Vernetzung zu unlöslichem Kollagen wird durch beide Substanzen gehemmt (234), weshalb auch mit D-Penicillamin Osteolathyrismus hervorgerufen werden kann (149), wenn auch mit Dosen, die weit über die klinisch verwendeten hinausgehen (131). Dabei wird ein Anstieg der Hydroxyprolinkonzentration im Harn, der bei  $\beta$ -Aminopropionitril die Regel zu sein scheint (212), auch nach D-Penicillamin gesehen (149), allerdings auch bestritten (212).

Wenn auch die Dosen zur Erzeugung eines Osteolathyrismus hoch sein müssen, so wird doch betont, daß D-Penicillamin nicht nur auf Weichteilkollagen wirkt (131).

Kupfersubstitution mit dem Futter kehrt bei Ratten den Osteolathyrismus und den Abfall der Aktivitäten von Monoaminoxydase und Prolinhydroxylase teilweise oder völlig um, so daß eine Funktion des Kupfers bei der Kollagensynthese vermutet wird (149). Wahrscheinlicher ist, daß Kupfer das Penicillamin irreversibel bindet. Auf den mit parenteralen Gaben von D-Penicillamin erzielten Kollagendefekt haben vorbeugende Kupfergaben keine Wirkung (133).

17- $\beta$ -Östradiol-Cypionat läßt den neutralsalz- und den säurelöslichen Kollagenanteil in der Meerschweinchenhaut abfallen. In den letzten vier Wochen einer sechswöchigen

17- $\beta$ -Östradiol-Cypionat-Behandlung gegebenes D-Penicillamin konnte keine Erhöhung der Löslichkeit des Kollagens erzielen. Bei durch isländisches Moos hervorgerufenen Granulomen konnte D-Penicillamin die Kollagenlöslichkeit nicht signifikant beeinflussen, während 17- $\beta$ -Östradiol-Cypionat das neutralsalzlösliche und das säurelösliche Kollagen verringerte. Insgesamt kann D-Penicillamin die Wirkungen von 17- $\beta$ -Östradiol-Cypionat auf das Kollagen nicht verändern. Mit calciumarmem Futter konnte die Gesamtknochenmenge bei Ratten erniedrigt und mit zusätzlichen D-Penicillamingaben noch weiter verringert werden. Diese zusätzliche Verringerung konnte mit 17- $\beta$ -Östradiol-Cypionat verhindert werden. Östrogene haben Wirkungen auf Synthese, Abbau und Reutilisation von Kollagen und ihre Hemmung der D-Penicillamin-Effekte könnte damit in Beziehung stehen (113).

In vitro erregt D-Penicillamin die glatte Muskulatur des isolierten Meerschweinchendarms nicht (138; 114).

D-Penicillamin erhöht bei Ratten die Bereitschaft zu induzierten Krämpfen, wenn ein Pyridoxinmangel gegeben ist. Patienten mit länger dauernder D-Penicillamintherapie sollen Vitamin B<sub>6</sub> erhalten (288). In der Epilepsieforschung wird die krampferzeugende Eigenschaft von DL-Penicillamin bei Versuchstieren benutzt (292).

Die experimentelle Amyloidose beim Kaninchen wird durch D-Penicillamin anscheinend nicht beeinflusst (332).

In den Nieren erniedrigt D-Penicillamin ebenso wie Cystein das Harnvolumen und erhöht Osmolarität und Osmolalität, indem es mit den Rezeptoren für das Antidiuretische Hormon im distalen Tubulus reagiert und so die Wirkung des Antidiuretischen Hormons simuliert. Gegenüber Cystein ist die Wirkung allerdings schwächer. Der Grund dafür könnte ein sterisches Hindernis durch die beiden Methylgruppen sein, oder die elektronenabstoßende Eigenschaft der beiden Methylgruppen könnte die Reaktions-

fähigkeit der Sulfhydrylgruppen verringern (268; 267).

Das Wachstum von Mäusetumoren und das von *Escherichia coli*, wie die Säureproduktion (114) und das Wachstum (9) von *Leuconostoc mesenteroides* P - 60 wird von L-Penicillamin gehemmt. Die Hemmung des Wachstums bei der Ratte ist mit Aminoethanol, Cholin oder Pyridoxin aufzuheben oder zu verhüten (114).

In vitro fördert D-Penicillamin bei Erythrozyten Hämolyse durch angesäuertes menschliches Serum. Die Zellen verhalten sich dabei ähnlich wie Erythrozyten bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie, das heißt, sie werden für Hämolyse anfällig. Die Probe auf Häm wird positiv (261).

Die intravenöse Gabe von 1 g/kg Körpergewicht D-Penicillamin an narkotisierte Kaninchen erzeugte keine Veränderung des Blutdruckes und der Atmung. Die intravenöse Zufuhr von 1000 mg D-Penicillamin pro Tier führt am wachen Kaninchen zu keinerlei Symptomen, während die gleiche Dosis beim 12 kg schweren, wachen Hund und der zwischen 2,5 und 3,5 kg schweren, wachen Katze 30 Minuten nach Gabe Erbrechen auslöst (138; 114).

D-Penicillamin beeinflusst den Gehalt an intrazellulärem Kalium und Phosphor in Nerven nicht und verändert auch nicht das Aktionspotential (274).

In vitro depolymerisiert DL-Penicillamin Immunglobuline (318a). Die Aufnahme von Thymidin-<sup>3</sup>H, Desoxyuridin-<sup>3</sup>H und von Formiat-<sup>14</sup>C in die DNS von menschlichen Knochenmarkszellen wie auch der Leucin-<sup>3</sup>H-Einbau in Protein wird von Penicillamin gehemmt, wobei das L-Isomere stärker wirkt als die D-Form. Auf die mögliche Bedeutung für die Chemotherapie menschlicher Neoplasmen wird hingewiesen (315).

Beim Versuch, den Mineralhaushalt mit D-Penicillamin bei Meerschweinchen zu beeinflussen, blieb der Eisen- und der Magnesiumstoffwechsel unverändert. Enterale

Resorption und Harnausscheidung von Calcium stiegen an. Bei Phosphor ging die Resorption zurück und die Harnausscheidung stieg an. Für Calcium und Phosphor wird eine verringerte tubuläre Rückresorption und eine Mobilisierung aus den Knochen angenommen (D-Penicillaminwirkung auf die organische Knochenmatrix: 54).

Um den Antagonismus von D-Penicillamin und N-Acetyl-D-Penicillamin auf Vitamin B<sub>6</sub> zu untersuchen, wurden bei cystinurischen und mit D-Penicillamin, bzw. N-Acetyl-D-Penicillamin behandelten Patienten Belastungen mit L-Tryptophan durchgeführt (88). Pyridoxalphosphat ist am Tryptophanstoffwechsel beteiligt. Bei Mangel an Pyridoxin wird das Enzym Kynureninase in größerem Ausmaß inaktiviert als die Transaminase, die die Bildung der Xanthurensäure katalysiert, so daß Verschiebungen im Muster der Tryptophanmetaboliten auftreten (85 S. 471). Solche abnormen Muster traten bei sechs von acht tryptophanbelasteten Patienten auf, bei den restlichen beiden gab es Veränderungen der Grenzwerte. Biochemische Hinweise auf verringerte Vitamin-B<sub>6</sub>-Aktivität ohne Tryptophanbelastung, die durch Pyridoxingaben aufhebbar waren, zeigten zwei Patienten. Klinische Anzeichen für einen Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel wurden bei keinem Patienten gefunden. All dies beeinflusste die Cystinausscheidung nicht, es konnte auch keine Korrelation zwischen dem Pyridoxalantagonismus und den Nebenwirkungen hergestellt werden (88).

#### 4.4 Klinische Anwendungen

Über Therapieerfolge mit D-Penicillamin gibt es zahlreiche übereinstimmende Berichte (68; 203; 338; 320; 169) auch über eine erfolgreiche Daueranwendung (9 bis 13 Jahre) (50).

Bei der für die Therapie des Morbus WILSON wichtigen Chelatbildung von D-Penicillamin mit Kupfer werden instabile Komplexe mit zweiwertigem Kupfer gebildet, die

schließlich einwertiges Kupfer und den oxidierten Chelatbildner ergeben. Die Reaktion wird reduktive Chelatbildung genannt und als Möglichkeit zur Kupfermobilisierung bei Morbus WILSON diskutiert (229).

Die Prognose des Morbus WILSON ist ohne Behandlung infaust (263 S. 116 und 227). Als Mittel der Wahl gilt D-Penicillamin, das mit dem Kupfer ein lösliches Chelat bildet, das dann über die Niere ausgeschieden werden kann (9). Bezüglich der Art und Weise, wie die Chelatbildung erfolgt, werden zwei Möglichkeiten diskutiert. Einmal könnte das in den Depots abgelagerte Kupfer von seinen Bindungsstellen abgezogen werden. Oder es könnte den Plasmaproteinen entzogen werden. Dadurch würde das Gleichgewicht der Verteilung gestört und Kupfer aus den Depots in Richtung Plasma nachfließen. Schließlich wird offengelassen, daß beide Mobilisierungsmöglichkeiten nebeneinander ablaufen könnten (236). Wahrscheinlich binden zwei Penicillaminmoleküle ein Kupferatom. Die genaue Form und die Intensität der Bindung sind aber noch nicht bestimmt worden (8). Anscheinend als Zwischenstufe bei der Chelatbildung entsteht ein Komplex aus Albumin, Penicillamin und Kupfer. Wahrscheinlich liegt Kupfer in diesem Komplex sowohl ein- als auch zweiwertig vor (304). Es wird die bereits erwähnte Möglichkeit in Betracht gezogen, daß Kupfer im Verlaufe der Chelatbildung von der zwei- zur einwertigen Form reduziert, der Chelatbildner dabei oxydiert wird und das dies ein wichtiger Schritt bei der Kupfermobilisierung sein könnte (229).

Der erhöhte Gehalt des Gehirns an Kupfer bei Morbus WILSON (14) geht unter D-Penicillamintherapie bis zur Norm zurück (23), ebenso psychische und Verhaltensstörungen (86; 257), auch Befunde mit dem Elektro-Encephalogramm (285). Unter gleichzeitiger Gabe von D-Penicillamin und einem Tranquilizer verschlechterte sich in einem Fall der Krankheitsverlauf (14). Bei einem Patienten konnten mit D-Penicillamintherapie Kayser-Fleischer-Kornealringe,

die aus Hämosiderin bestehen und bei Morbus WILSON auftreten, aufgelöst und zum Verschwinden gebracht werden (306).

In zwei Fällen wird von gleichzeitigem Auftreten von Morbus WILSON und Gallensteinen berichtet (58). Auch über Verminderung der Glukosetoleranz und ansteigende Insulinausschüttung wird berichtet. Beide Befunde gingen zur Norm zurück, als nach einjähriger Behandlung mit D-Penicillamin die Leberbiopsie eine wieder normale Morphologie der Leber erbrachte (139).

Während der Behandlung mit Penicillamin kann mit markiertem Kupfer eine zunehmende Fähigkeit der Leber, Kupfer aufzunehmen, nachgewiesen werden (94), was auf allmähliche Entleerung der Depots in der Leber durch die Therapie hindeutet.

Morbus WILSON führt zur Leberzirrhose (263 S. 116 und 227). Eine Behandlung mit Penicillamin über 2 1/4 Jahre ließ bei einem 10-jährigen Mädchen mit Morbus WILSON und portaler Zirrhose klinische und histopathologische Befunde der Leber zur Norm zurückgehen. Die Autoren betonen die Notwendigkeit eines Ausschlusses von Morbus WILSON bei allen Patienten mit Leberzirrhose unter 30 Jahren (66).

Fibrose und Zirrhose der Leber im Zusammenhang mit Morbus WILSON sind einer Penicillamintherapie zugänglich (46), allerdings manifestiert sich eine Leberbeteiligung bei Morbus WILSON häufig erst im Erwachsenenalter (123). Deshalb könnte D-Penicillamin auch bei der Bindegewebswucherung der Leberzirrhose und der chronischen Hepatitis des Menschen nützlich sein (254).

Die Bindegewebsvermehrung bei der chronischen und der akuten Hepatitis des Menschen spricht auf D-Penicillamin an (171; 170; 6; 328), wahrscheinlich über die Beeinflussung der Kollagenreifung. Die Behandlung erwies sich gegenüber der Langzeittherapie mit Corticoiden und Immunsuppressiva als vorteilhaft (170).

Die Funktion der Nieren zeigt bei Morbus WILSON zahlreiche Veränderungen. Es kommt zu toxischen Schäden der Tubuli (263 S.116 und 227). Das Glomerulumfiltrat und der renale Plasmastrom nehmen ab. Harnsäure wird vermehrt ausgeschieden und im Harn erscheinen Aminosäuren. Die Ausscheidung von Kalium, Kalzium, Phosphor, Natrium und Eiweiß mit dem Harn ist in der Regel erhöht. Bei den meisten Patienten bessern sich unter Penicillamintherapie alle Parameter der Nierenfunktionen (177).

In einem Fall von Morbus WILSON, der mit Leberschaden und Funktionsstörungen der proximalen Tubuli einherging, stellte eine Behandlung mit kupferarmer Diät und Penicillamin auch die Funktion der proximalen Tubuli wieder her (120).

Unter der Therapie mit D-Penicillamin verringert sich die Aminosäureausscheidung mit dem Harn (273). Die erhöhte metabolische Schwefelbilanz bei Morbus-WILSON-Patienten geht bei Therapie mit D-Penicillamin zurück, während die zunächst nicht erhöhten Blutschwefelgehalte eine Zunahme erfahren (32).

Die Cystinurie entsteht durch tubuläre Defekte, die therapeutisch nicht behoben werden können. Da Cystin in den ableitenden Harnwegen Steine bilden kann (251 S. 1317), muß die Menge des ausgeschiedenen Cystins verringert und seine Löslichkeit erhöht werden (69). Zwei Moleküle D-Penicillamin bilden mit einem Cystinmolekül zwei Moleküle des gemischten Disulfids Cystein-D-Penicillamin, das in Wasser 50 mal mehr löslich ist als Cystin (324) und mit dem Harn ausgeschieden wird (138; 69; 155; 300). Alkalisierung des Harns möglichst über einen pH-Wert von 7,5 hinaus erhöht dabei die Ausscheidung des gemischten Disulfids (69; 300). N-Acetyl-D-Penicillamin bildet ebenfalls ein unsymmetrisches, gemischtes Disulfid mit Cystein, dem Bruchstück des Cystins (300; 88), dabei soll das Disulfid im Harn ausgeschieden werden (300), was teilweise bestritten wird (88).

D-Penicillamin kann die Bildung von Cystinsteinen in den ableitenden Harnwegen verhüten, Steine auflösen (93; 40; 246; 140; 181) und ihre Neubildung nach operativer Entfernung verhindern (21).

Bei schlechter Verträglichkeit von D-Penicillamin soll die größtmögliche Einzeldosis vor dem Schlafengehen gegeben werden. Die größte Sättigung des Harns mit Cystin findet um diese Zeit statt und die Steinbildung ist dann am ehesten wahrscheinlich (93).

Bei der rheumatoiden Arthritis des Menschen eröffnet D-Penicillamin vielleicht einen Weg der Therapie, der der Ätiologie der Erkrankung näher kommt als die bisher vielfach geübte symptomatische Behandlung mit Analgetika und Antiphlogistika (102; 196).

Während die lange geübte Behandlung mit Goldsalzen die Umwandlung von Sulphydril- und Disulfidgruppen blockiert (193), spaltet D-Penicillamin infolge seiner Sulphydrilreaktivität (132) die Disulfidgruppen auf (193; 102; 206), depolymerisiert den Rheumafaktor (Makromolekulares  $\beta$ -Globulin) (197) und bewirkt wahrscheinlich so einen Abfall seines Titors in vitro (193; 122; 148) und in vivo (193; 134; 102; 122; 339; 197; 132; 194), auch bei intraartikulärer Gabe (164). Nach Absetzen des D-Penicillamins steigt der Titer wieder an (122; 164).

Es werden auch andere Wirkungsmechanismen diskutiert (310). Patienten mit rheumatoider Arthritis, die erhöhte Kupferwerte im Serum haben (102; 193; 195; 206), sprachen besonders gut an (197), so daß die Chelatbildung des D-Penicillamins für die Wirkung wenigstens mitverantwortlich sein könnte (132; 193; 102). Der Gehalt des Patientenserums an Sulphydrilgruppen ist vermindert (102; 206). Gabe von D-Penicillamin bewirkt einen Anstieg der SH-Konzentration, aber die Senkung des Rheumafaktortitors wird nicht auf diesem Wege erreicht (132). Die entzündungshemmende oder immunsuppressive Wirkung des D-Peni-

cillamins und die Möglichkeit der Verstärkung von Lysosomenmembranen wird als weiterer Wirkungsmechanismus in Betracht gezogen (310).

Die klinische Besserung nach D-Penicillamin (92; 339) ist so gut, daß die Behandlung auch für die gewöhnliche Polyarthrititis vorgeschlagen wird (179). Sie erstreckt sich auf eine Beeinflussung des roten Blutbildes, des C-reaktiven Proteins, der Schmerzen, der Schwellungen und der Beweglichkeit der Gelenke. Die Geh- und Bewegungsfähigkeit wird auch in solchen Fällen noch gebessert, in denen schon unbeeinflußbare arthrotische Gelenkveränderungen aufgetreten sind (102).

Bei Vergleichen zwischen der Gold- und der D-Penicillamin-Therapie wird die Goldtherapie nach wie vor als sicherer Weg zur Besserung (195) und - bei Beachtung der Kontraindikationen - als Methode der Wahl bezeichnet (193). D-Penicillamin wird daneben empfohlen, besonders für Fälle mit hohem Serunkupferspiegel und auch bei Goldintoxikation (195). Beim Vergleich zwischen Penicillaminhydrochlorid und Penicillaminbase in vitro hatte die Base lediglich eine weniger deutliche Wirkung auf das C-reaktive Protein, sonst wurde kein Unterschied gefunden (271).

Bei experimentell erzeugten Entzündungen bei Ratten konnte die Ödembildung in der Rattenpfote und der Anstieg der lysosomalen Enzymaktivität mit Phenylbutazon und Hydrocortison besser als mit D-Penicillamin hintanhalten werden (7). In einem anderen Versuch dieser Art schnitt DL-Penicillamin günstiger als N-Acetyl-Penicillamin ab (156a).

Die immunsuppressive Wirkung des Penicillamins ist mit der Wirkung auf den Kollagenstoffwechsel und die rheumatoide Arthritis eng verbunden. Die Synthese des Kollagens ist von der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der Sulfomucopolysaccharide abhängig.

Die unspezifische Mesenchymreaktion geht mit einer Steigerung der de-novo-Synthese der Sulfomucopolysaccharide einher, führt zu einer Leistungssteigerung der Kollagensynthese und gehört zum Basisgeschehen bei der Entstehung und Chronifizierung rheumatischer Erkrankungen. D-Penicillamin hat im Versuch mit dem Cotton-Pellet-Granulom und dem Formalinödem bei der Ratte eine ausgeprägte mesenchymsuppressive Wirkung, wenn es nach der Implantation der Baumwollwattekügelchen, bzw. der Formalininjektion gegeben wird. Die Leukozytenzahl im peripheren Blut ist dabei im Gegensatz zu den Zytostatika nicht verändert. Die Gabe von D-Penicillamin vor Implantierung der Baumwollwattekügelchen oder der Formalininjektion hat auf das Wachstum des Granulationsgewebes und den Stoffwechsel der Sulfomucopolysaccharide keine hemmenden Effekte. Der Einfluß der Zytostatika kommt besonders bei Vorbehandlung über eine Schädigung des hämatopoetischen Systems zustande, da eine Leukopenie auftritt (206). Der Angriffspunkt des D-Penicillamins ist noch nicht bewiesen (185) und es wird vermutet, daß es hämatogenen und zur Transformation fähigen Rundzellen die Entzündungsinformation vorenthalten könnte oder mononukleäre, in das Granulom einwandernde Rundzellen schädigt (206). Bei hämatologischen Autoimmunkrankheiten kann D-Penicillamin wirksam sein (293).

Bei Schizophrenie konnte mit D-Penicillamin im Doppelblindversuch eine statistisch signifikante Besserung des Verhaltens erreicht werden, die Ergebnisse sind allerdings vorsichtig zu interpretieren (187). Auch bei der Schizophrenie wird der Wirkungsmechanismus über Kupferentzug von der Tyrosinase diskutiert (114).

Die kupferindizierte Scheinträchtigkeit bei Ratten und Kaninchen, bei letzteren auch die Ovulation, wird von D-Penicillamin infolge kupferuretischer Wirkung verhindert (307).

Bei Morbus Lowe (Okulo-zerebro-renales Syndrom nur

Knaben ) wurde erstmals Darmbeteiligung nachgewiesen und mit Penicillamin günstige Therapieerfolge erzielt (262).

Das Wachstum und die Metastasen von S-91-Melanomen bei Mäusen wird von D-Penicillamin gehemmt. Kupfer ist der Cofaktor für das Enzym Tyrosinase, das anscheinend ein respiratorisches Enzym für maligne Melanozyten ist. Die Kupferkonzentration in den Tumoren ging unter D-Penicillamin signifikant zurück. In vitro konnte D-Penicillamin das Melanomwachstum oder die Respiration nicht hemmen. Daraus wird geschlossen, daß die vollzogene Kupfertyrosinasebindung von D-Penicillamin nicht gespalten werden kann (121).

Aus Taiwan wird von einem Versuch mit Penicillamin bei der Porphyria variegata mit ermutigenden Ergebnissen berichtet (316). Da die sekundären Porphyrinurien unter anderem durch Schwermetallintoxikationen verursacht werden können (263 S. 225), könnte die Wirkung über Chelatbildung zustande kommen.

Als Kontraindikationen für Penicillamin sind Penicillinallergie zu nennen (110 S. 1595); weiter schwere Niereninsuffizienz; schwere Störungen des hämatopoetischen Systems, wobei Leuko- und Thrombozytopenien genannt werden; schließlich laufende Goldtherapie (114).

#### 4.5 Anwendung bei Vergiftungen

Bei Vergiftungen kann D-Penicillamin als Antidot wirken. Bei Kindern wird es für Vergiftungen mit Schwermetallen, besonders Blei und Quecksilber, nicht aber bei Einnahme metallischen Quecksilbers empfohlen, aber auch auf eine Beschränkung der Anwendungsdauer hingewiesen (13). Es wird darauf aufmerksam gemacht, daß alle Schwermetallantidote erhebliche Eigentoxizität besitzen und nicht unkritisch verwendet werden sollten (111).

Bei Cadmiumvergiftung darf Penicillamin nicht verwendet werden, sie stellt geradezu eine Kontraindikation dar (266).

Die Empfehlungen zur Therapie sind nicht einheitlich. D-Penicillamin wird als wirksamer Chelatbildner von einer Reihe von Autoren herausgestellt (188; 203; 289; 59; 176; 318; 16), die Freiheit von Nebenwirkungen wird betont (289), aber auch bestritten (258).

Die intravenöse Gabe mobilisiert mehr Metall als äquimolare orale Dosen und ist bei akuten Indikationen vorzuziehen (236). In manchen Fällen wird eine Kombination mit Äthylendiamintetraessigsäure beziehungsweise ihren Salzen (176; 258; 103) empfohlen, wobei initial EDTA parenteral gegeben und die Weiterbehandlung mit D-Penicillamin vorgenommen wird (258; 114). Bei sehr schweren Bleivergiftungen, die schon zur Encephalopathia saturnina geführt haben, wird intravenös gegebenes D-Penicillamin als ebenso wirksam wie EDTA bezeichnet (8).

Auch die Frage nach der prophylaktischen Verwendbarkeit des Penicillamins wird aufgeworfen (203; 289), jedoch zur Verhütung von beruflichen Schwermetallintoxikationen verneint. Einmal wird die Ausscheidung der Metalle durch D-Penicillamin verschieden stark beeinflusst. Penicillamin steigert die Ausscheidung von Blei um das drei- bis vierfache, die von Kupfer um das zwanzigfache, was zu Mißverhältnissen führen kann. Zweitens erfolgen Verschiebungen im Mineral- und Spurenelementhaushalt. Bei gesunden männlichen Versuchspersonen im Alter von 19 bis 25 Jahren und einer Versuchsdauer von nur drei Tagen werden Natrium, Kalium, Kalzium und Magnesium nicht beeinflusst, aber Kupfer, Blei und Zink vermehrt ausgeschieden. Die Ausscheidungsrate von Cadmium wird zwar nicht verändert, da die Mobilisierung aber außer Zweifel steht, wird angenommen, daß Cadmium vermehrt in den Nieren abgelagert wird. Es kann dort eine histologisch nachweisbare Schädigung der Tubuli verursachen. Am bedenklichsten erscheint die verringerte Ausscheidung von

Nickel, das eine Affinität zum Lungengewebe hat und u. U. karzinogene Eigenschaften besitzt. Außerdem wird geltend gemacht, daß prophylaktische Gaben eines Medikamentes zur Sorglosigkeit in der Beachtung der Sicherheitsvorschriften führen könnten (175).

D-Penicillamin ist zur Behandlung zahlreicher Vergiftungen eingesetzt worden.

Es wird in dem Zusammenhang mit der chronischen Kupfervergiftung der Wiederkäuer diskutiert (298) und soll, in kupferhaltigem Futter verabreicht, dessen Toxizität vermindern. Dagegen wird die Wirksamkeit von parenteral verabreichtem Penicillamin bei oraler Kupferaufnahme in Zweifel gezogen (212). Auch beim Menschen wird Penicillamin zur Abschwächung der Ätzwirkung von Kupfersulfat (266) oder bei alimentärer Kupferaufnahme (259) empfohlen.

Die Empfehlungen, zur Behandlung von Goldvergiftungen D-Penicillamin einzusetzen, klingen trotz unbestrittener Wirksamkeit nicht überzeugend (47; 203; 60). Bei der Ratte gelingt nur die Mobilisierung eines Teiles des im Körper vorhandenen Goldes und der Wert dieser Therapie wird in Zweifel gezogen (60).

Bei einem Vergleich verschiedener Thiole (Dimercaprol, Penicillamin, Natriumdiäthylthiocarbamat und reduziertes Glutathion) in der Prophylaxe und Therapie von Ratten, die mit Dibutyl-Blei-Diacetat experimentell vergiftet wurden, schnitt nicht Penicillamin, sondern Dimercaprol sowohl nach intraperitonealer als auch oraler Gabe am besten ab (96).

In einem Fall von beidseitiger Neuropathie der Nervi optici mit gesicherten Laborbefunden für eine Bleiintoxikation wurde die Diagnose ex juvantibus mit Penicillamin gestützt und diese Therapie empfohlen (12).

Die Ausscheidung von Quecksilber und Arsen wird von Penicillamin gesteigert. jedoch ist BAL bei diesen beiden

Metallen wirksamer (138). Bei der Sublimatvergiftung hat sich D-Penicillamin als wirksam erwiesen (9).

Experimentell mit Sublimat vergiftete und mit D-Penicillamin behandelte Mäuse zeigten erheblich angestiegene Überlebensraten gegenüber den Kontrollen, die nur Sublimat erhalten hatten (211). Auch N-acetyl-DL-Penicillamin soll gegen Quecksilber- und Sublimatvergiftung Schutz bieten (8; 9; 10). Trotz Förderung der renalen Quecksilberausscheidung tritt die Wirkung nur langsam ein (233). N-acetyl-DL-Penicillamin enthält jedoch das schädliche L-Isomer, weshalb vor seiner Verwendung, wenigstens zur Dauerbehandlung, gewarnt und statt dessen N-acetyl-D-Penicillamin empfohlen wird (114). Gegen die chronische Quecksilbervergiftung durch Salbeneinreibung war D-Penicillamin schnell wirksam (158). Quecksilber ist wahrscheinlich das wichtigste auslösende Agens für die Akrodynie der Kinder; es kann auch aus schadhafte Zahnfüllungen freigesetzt werden (272). Bei dieser Erkrankung ist D-Penicillamin zur Förderung der Quecksilberausscheidung (136; 309) und bei der Bekämpfung der Symptome wirksam (309). N-acetyl-Penicillamin wird auch hier genannt (272). N-acetyl-D-Penicillamin erhöht die Ausscheidung radioaktiv markierten Quecksilbers aus einem Quecksilberdiureticum auf das Doppelte (28). Die Ganzkörperretention eines radioaktiv markierten Quecksilberdiureticums bei Kindern wird von D-Penicillamin wahrscheinlich gesenkt. Der kleinen Anzahl der Kinder wegen waren die Ergebnisse dieses Versuches statistisch nicht signifikant (128). Bei oraler Vergiftung trächtiger Ratten mit Methylquecksilberchlorid entstehen in den Gehirnen der Feten Fehlbildungen, Teildefekte und Degeneration von Nervenzellen, die mit parenteraler Gabe von Penicillamin noch 4 bis 5 Stunden nach der Vergiftung verhütet werden können (186). Die Steigerung der Metallausscheidung durch intravenöse anstatt oraler Gaben gilt auch für Quecksilber (236). Bei Ratten kann die durch Penicillamin bewirkte Quecksilberausscheidung mit Natriummaleat erhöht

werden (302).

Vergiftungen durch Zink entstehen in Gießereien durch Einatmen von feinstverteiltem Zinkstaub oder Zinkoxyd. Bei der Verwendung von Nebelkerzen wird Zinkchlorid ( $\text{ZnCl}_2$ ) frei, das ebenfalls durch Einatmen zu starken Verätzungen und Zinkvergiftung führen kann. D-Penicillamin wird als wirksamer Chelatbildner bezeichnet, es wird die parenterale Anwendung empfohlen, um die Ausscheidung zu beschleunigen (114).

Der Serumzinkspiegel und die renale Ausscheidung von Zink wird durch D-Penicillamintherapie bei Morbus WILSON nicht verändert (81).

Mit D-Penicillamin wurde der Nachweis geführt, daß Zink aus Zink-Depot-Präparaten von Insulin von Diabetikern nicht im Körper gespeichert wird, da sich die Zinkausscheidung unter D-Penicillamin gegenüber Nichtdiabetikern mit und ohne D-Penicillamin-Gabe nicht änderte (117).

Eine Antimon-Vergiftung kann bei der Parasitenbekämpfung durch Überdosierung von Brechweinstein, Tartarus stibiatus, zustande kommen. D-Penicillamin verringert die akute Toxizität des Brechweinsteins bei der Maus, vermindert dabei aber auch seine antiparasitäre Wirkung. Der Gehalt von Leber, Nieren, Herz, Lungen, Milz und Gehirn an Antimon geht zurück, die Ausscheidung im Harn und Kot nimmt zu. In vitro verlängert D-Penicillamin deutlich das Überleben von *Schistosoma mansoni* in einer Brechweinsteinlösung (314).

Die antiparasitäre Wirkung von Natrium-Antimonyltartrat gegen die Bilharziose des Menschen, gegen *Schistosoma mansoni*, *Trypanosoma equiperdum* und *Trypanosoma venezuelense* bleibt bei Chelatbildung mit D- und DL-Penicillamin in der gleichen niedrigen Antimondosierung in vitro und in vivo erhalten, aber die Toxizität und die reizenden Eigenschaften sind aufgehoben, so daß die Substanz sogar intramuskulär angewandt werden kann (64).

Rohes Gift der Habuschlange wurde in vitro mit D-Penicillamin behandelt, in Narkose Ratten intravenös gespritzt und die Wirkung mit der unbehandelten Giftes verglichen. Das behandelte Gift hatte eine geringere Toxizität, senkte den Blutdruck weniger und verursachte weniger Blutungen in den Abdominalorganen. Die Blutungen im Herzen zeigten den Kontrolltieren gegenüber keinen Unterschied, Blutungen in der Lunge traten nicht auf. Die Überlebenszeit war verlängert (166).

NTD-2, chemisch 1,3-bis-(carbamoylthio)-2-N,N-Dimethylaminopropan-Hydrochlorid, ist ein aus Japan beschriebenes Insektizid, das vom Toxin des Meerringelwurms *Lumbriconereis heteropoda* abgeleitet ist. Kaninchen und Hunde wurden durch orale Gabe oder Aufträge auf die Haut damit vergiftet. Unter der Voraussetzung, daß die weitere Resorption von NTD-2 unterbrochen wurde, konnten die Tiere mit intravenösen Injektionen von D-Penicillamin wiederhergestellt werden (208).

Bei einer Mangan-Vergiftung ist Penicillamin unwirksam (203 S. 104).

Der Hemmstoff für Sulfhydrylgruppen p-Chloromercuribenzoat (p-CMB oder auch PCMB) hemmt dosisabhängig die zerebrokortikale Pyruvatkinase. Diese Hemmung wird von Penicillamin verhindert und umgekehrt (276).

#### 4.6 Sonstige Anwendungen

In der Mikrobiologie induziert Penicillamin bei *Enterobacteriaceae* das Entstehen von abnormen Formen und Rundformen (57) und hat eine gegen das Poliomyelitisvirus gerichtete Wirkung, die von solchen Aminosäuren unterdrückt wird, deren RNS-Codes Uridylsäure in der ersten Position enthalten. (87)

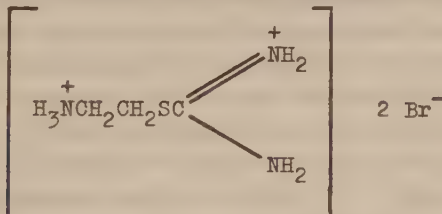
Wirkstoffgehalt und Stickstoffretention von Kücken stiegen bei Fütterungsversuchen mit DL-Penicillamin an und

erfahren bei Zugabe von Vitamin B<sub>6</sub> eine zusätzliche Steigerung (156).

## 5. Aminoäthyl-isothiuronium (AET)

### 5.1 Chemie

AET ist chemisch S-(2-Aminoäthyl)-isothiuronium-Bromid-Hydrobromid. Es hat die Summenformel  $C_3H_{11}Br_2N_3S$ , ein Molekulargewicht von 281,04 und folgende Strukturformel:



Es handelt sich um eine annähernd weiße hygroskopische kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 194-195 °C, welche sich in Wasser leicht löst und zum Teil in 2-Amino-thiazolin umlagert (191 S. 23). Die wässrige Lösung hat einen pH-Wert von ca. 4,5; bei der Neutralisation soll eine Umlagerung zu 2-Mercaptoäthylguanidin (MEG) stattfinden (282).

### 5.2 Verhalten im Stoffwechsel

AET wird aus dem Verdauungskanal resorbiert und in erheblichem Umfang (ca. 50 %) an Proteine gebunden (283). Etwa 20 Minuten nach intraperitonealer Applikation liegt es überwiegend als MEG (191 S. 23; 265; 282; 283) und zu ca. 20 % als dessen Disulfid: Bis-(2-guanidoäthyl)-disulfid (GED) vor (283). Ein Teil wird oxidiert (283). Bei Verabreichung von  $^{35}\text{S}$ -AET und  $^{35}\text{S}$ -MEG erscheinen rund 20 % der Aktivität als Sulfat im Harn (242). Unverändertes AET soll hier nicht nachweisbar sein (242). Über die renale Ausscheidung von MEG liegen widersprüchliche Angaben vor (242; 283). Bei der Maus scheint dies der Hauptmetabolit im Harn zu sein (283).

### 5.3 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

#### 5.3.1 Toxizität

Für die Ratte wird die akute LD<sub>50</sub> von AET bei intra-peritonealer Verabreichung einer wässrigen Lösung (pH ca. 4,5) mit 345 mg/kg Körpergewicht angegeben, bei Verabreichung einer neutralisierten Lösung (pH 6,9) mit 410 mg/kg (17). Todesfälle traten bei verschiedenen Species nach intravenöser Applikation von 50-450, intraperitonealer Applikation von 350-650 und oraler Applikation von 250-1000 mg/kg Körpergewicht auf (17). Die Toleranzdosis läßt sich durch Vorgabe von Atropin um den Faktor 4-6 steigern (99). Das klinische Vergiftungsbild (Mensch, Hund) besteht in Unruhe, Hyperpnoe, Dyspnoe, Schweißausbruch, Nausea, Speicheln, Erbrechen, Durchfall, Inkoordination, Muskeltremor, Somnolenz, Mydriasis, Nickhautvorfall, Hautrötung und Blutdruckabfall (17; 295). Pathologisch-anatomisch wurde bei gestorbenen Hunden ein leerer Verdauungskanal, gefüllt mit großen Mengen Schleim, arterielle Hyperämie, zahlreiche Hämorrhagien unter serösen und mucösen Häuten sowie in Gehirn und Rückenmark gefunden. Die Bauchhöhle war mit blutfarbener Flüssigkeit gefüllt (17). Bei jungen Ratten trat nach oraler Gabe Leukocytose auf (17).

#### 5.3.2 Biochemische Wirkungen

Bei Mäusen ist nach intraperitonealer Verabreichung von AET eine Abnahme der Sauerstoffspannung in der Milz beobachtet worden (295). Trotzdem soll AET seine bekannte Strahlenschutzwirkung (190 S. 23) nicht durch Erzeugung einer Hypoxie in den Geweben (mit verminderter indirekter Strahlenwirkung durch Radikale) hervorbringen (295).

#### 5.3.3 Wirkungen auf Gewebe, Organe und Organfunktionen

AET zeichnet sich durch zahlreiche pharmakodynamische Wirkungen aus.

Im Bereich des Rückenmarks soll es spinale Reflexe durch direkten Angriff im Lumbalbereich hemmen (295) und an der neuro-muskulären Endplatte wird die Curarewirkung "potenziert" (295). Daraus könnte man auf eine curareartige Wirkung (nicht depolarisierende Blockade) an ganglionären Strukturen (Nicotinrezeptoren in peripheren vegetativen Ganglien und der neuro-muskulären Endplatte) schließen, wenn nicht gleichzeitig beschrieben wäre, daß hohe AET-Dosen heftige Muskelzuckungen und Extremitätenbewegungen bis zu 45 Minuten nach Eintritt des Todes hervorrufen (295). Dies spricht gegen eine curare- und für eine nicotinartige Wirkung (Stimulation ganglionärer Strukturen mit nachfolgender Dauerdepolarisation), welche angesichts der beiden quarternisierten Stickstoffatome im AET-Molekül plausibel ist und bei deren Substitution verloren geht (295).

Am Meerschweinchenherzen wirkt AET negativ chronotrop und negativ inotrop (99; 294). Diese Wirkung läßt sich durch Vorgabe von Atropin verhüten (99).

Der Katzenkreislauf reagiert auf AET mit (nicht regelmäßig beobachtbarer: 99) peripherer Vasodilatation (294) und Blutdrucksenkung (99), welche mit "einer zentralen Vagusreizung" (295) bzw. der herzdepressiven Eigenschaft des AET (99) erklärt wird. Hohe AET-Dosen machen eine Blutdrucksteigerung, die bei weiterer Erhöhung ("... infolge Ganglienblockade ... ") in einen Blutdruckabfall übergeht (295). Die initiale Blutdrucksenkung ist durch Vorgabe von Atropin oder Vagotomie nicht nur zu verhüten, sondern in eine Blutdrucksteigerung umkehrbar (99). Daraus wird der Schluß gezogen, daß AET per se eine Blutdrucksteigerung verursache, welche von einer zentralen Vagusreizung überlagert werde (99). Hinsichtlich dieser Kreislaufwirkungen bestehen tierartige Wirkungsunterschiede zwischen Katze und Maus (295).

Die glatte Muskulatur von Bronchien und Verdauungskanal wird durch AET offenbar stimuliert, was sowohl die

erwähnte Dyspnoe (295) (Bronchospasmus) als auch die Vergiftungssymptome seitens des Verdauungskanals (Nausea, Erbrechen, Durchfall) erklärt und auch in vitro zu demonstrieren ist (270). In vivo verursacht AET eine (wahrscheinlich muscarinartige) spastische Obstipation bei der Ratte und prompte Defäkation beim hungernden Kaninchen (270). Bei Ratten und Affen ist eine Tachyphylaxie der Wirkungen am Verdauungskanal beobachtet worden (295).

An der Niere wirkt AET ähnlich wie ADH (267; 268), macht also ein vermindertes Harnvolumen und eine Erhöhung des osmotischen Druckes des Harns. Die Wirkung wird als Reaktion mit ADH-Rezeptoren in der Niere und/oder ADH-Ausschüttung erklärt (268).

#### 5.4 Anwendung bei Vergiftungen

Bei Ratten hat sich gezeigt, daß AET die Wirkungen von Stickstofflost antagonisiert, jene von Cyclophosphamid jedoch verstärkt (101).

#### 5.5 Sonstige Anwendungen

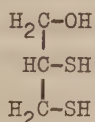
AET ist vielfach als Strahlenschutzstoff (ionisierende Strahlen) untersucht bzw. eingesetzt worden (190 S. 23), hat jedoch wegen seiner ausgeprägten pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen keine Verbreitung gefunden (295).

## 6. Dimercaprol (BAL)

Dimercaprol ist 1945 von PETERS und seiner Arbeitsgruppe in Oxford als Antidot gegen das arsenhaltige Kampfgas Lewisit (Chlorvinyl-dichlorarsin  $\text{Cl}-\text{CH}=\text{CH}-\text{As}-\text{Cl}_2$ ) entwickelt worden (8; 191 S. 372; 251 S. 567 und 569). Es wird auch als "British Anti-Lewisite", abgekürzt BAL, bezeichnet.

### 6.1 Chemie

Chemisch ist BAL 2,3-Dimercapto-1-propanol (191 S. 372). Es hat die Summenformel  $\text{C}_3\text{H}_8\text{OS}_2$  (191 S. 372), ein Molekulargewicht von 124,21 (191 S. 372) und folgende Strukturformel (8; 129 S. 284; 329):



BAL stellt eine ölige visköse Flüssigkeit mit stechendem Thiolgeruch und einem Siedepunkt von  $140^\circ\text{C}$  bei einem Druck von 40 mm Hg dar, von welcher sich 8,7 g in 100 ml Wasser unter Zersetzung lösen (191 S. 372). Außer in Wasser ist BAL in Methanol, Äthanol, Benzyl-benzoat und Pflanzenölen löslich (127 S. 284). Es wird in England als 5 %ige Lösung in Erdnußöl (mit 10 % Benzyl-benzoatzusatz zur Stabilisierung) und in den USA als 10 %ige Lösung in Erdnußöl (mit 20 % Benzyl-benzoat) gehandelt. Eine wasserlösliche Form ist das 2,3-Dimercapto-1-propanol-Natriumsulfonat, das in den UdSSR als "Unithiol" erhältlich ist (191 S. 372).

Dimercaprol ist ein Komplexbildner für Schwermetalle und Arsen(III) (202 S. 707; 329), wobei - je nach dem molekularen Verhältnis BAL/Metall - wasserunlösliche oder wasserlösliche Komplexe bei physiologischem pH-Wert entstehen können. Mit  $\text{Hg(II)}$  wird z. B. bei einem Verhältnis 1/1 ein unlöslicher und bei einem Verhältnis  $\approx 2/1$  ein

wasserlöslicher Komplex gebildet (225; 231).

## 6.2 Verhalten im Stoffwechsel

BAL wird percutan (202 S. 707) und aus allen parenteralen Depots resorbiert. Obwohl die orale Verabreichung nicht üblich ist (lokale Reizwirkung auf Schleimhäute: 190 S. 366; 202 S. 707), muß angenommen werden, daß BAL auch aus dem Verdauungskanal ohne Schwierigkeiten aufgenommen wird. Im Laufe einer Stunde erscheinen 80 % einer intramuskulären Einzeldosis im Blut (231); das Konzentrationsmaximum wird schon nach 30 Minuten erreicht (95 S. 953). Hieraus kann auf eine hohe Resorptionsgeschwindigkeit geschlossen werden.

Aus Verteilungsstudien bei Ratten mit  $^{35}\text{S}$ -BAL geht hervor, daß sich der markierte Schwefel hauptsächlich in Nieren > Dünndarm > Leber anreichert (231). Die Untersucher bringen dies mit einer renalen und biliären Ausscheidung in Zusammenhang.

Über die BAL-Metabolisierung ist relativ wenig bekannt. In vitro erfolgt eine Oxidation zu einem Polymer mit einem Molekulargewicht von 550 - 600 (ca. 5 Moleküle), dessen Vorkommen in vivo offen ist (138). Markierter BAL-Schwefel erscheint bis zu 50 % in der neutralen Schwefelfraktion (Rhodanide, Thiole, Diäthylsulfid, schwefelhaltige Aminosäuren) des Harns und nur in geringem Umfang als Sulfat oder veräthert (95 S. 953; 231). Daraus wird der Schluß gezogen, daß der Thioschwefel des Dimercaprols intermediär ausgetauscht und (vielleicht erst nach dem Austausch) in gewissem Umfang mikrosomal (224) oxidiert wird (231). Bei der Ratte - nicht beim Kaninchen: 231 - ist weiterhin eine Glucuronidierung des Dimercaprols wahrscheinlich gemacht worden (95 S. 953).

Als Ausscheidungswege für BAL (bzw. seinen Schwefel) werden, wie gesagt, Nieren (202 S. 707; 231) und Darm (nach biliärer Sekretion) diskutiert (231). Da der

BAL-Spiegel 3 Stunden nach parenteraler Applikation schon auf die Hälfte abgefallen ist (231), in den ersten 22 Stunden nach einer Applikation mehr als 50 % einer Einzeldosis im Harn erscheinen (95 S. 953) und dort nach 5 Tagen nur noch geringe <sup>35</sup>S-Aktivitäten gefunden werden (231), kann angenommen werden, daß die Substanz trotz einer gewissen Lipophilie in einigen Tagen weitgehend ausgeschieden ist.

### 6.3 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

#### 6.3.1 Toxizität

BAL besitzt eine hohe akute Toxizität. Seine LD<sub>50</sub> für die Ratte beträgt 105 mg/kg Körpergewicht bei intramuskulärer Applikation (191 S. 372; 225) und beim Kaninchen unterscheidet sie sich nur um den Faktor 3 von der therapeutischen Dosis in Vergiftungsfällen (138).

Die lokale Anwendung von BAL kann in Abhängigkeit von Konzentration und Gewebe Erytheme und/oder Ödeme hervorrufen. Eine orale Verabreichung verursacht Geschwürsbildung am Verdauungskanal und Respirationstrakt (190 S. 366; 202 S. 707).

Nach parenteraler Applikation von 3,5 mg/kg Körpergewicht und mehr sind beim Menschen folgende Nebenwirkungen beschrieben worden: Nausea (190 S. 366; 8), Erbrechen (190 S. 366; 329; 8), Kopfschmerzen (190 S. 366; 110 S. 1593; 202 S. 707), Brennen am Mund (190 S. 366; 110 S. 1593; 202 S. 707; 8), Brennen im Rachen (190 S. 366; 110 S. 1593; 202 S. 707; 8), Brennen an den Lippen (190 S. 366; 110 S. 1593; 202 S. 707), Brennen an den Augen (190 S. 366; 202 S. 707), Brennen am Penis (110 S. 1593), Konjunktivitis (110 S. 1593), Tränenfluß (190 S. 366; 110 S. 1593), Nasenfluß (110 S. 1593), Speichelfluß (190 S. 366; 8), Zahnschmerzen (190 S. 366), Brennen, Schmerzen und Paraesthesien in den Extremitäten (190 S. 366; 202 S. 707), substernaler Druck (190 S. 366; 202 S. 707),

erhöhter Blutdruck (190 S. 366; 110 S. 1593; 202 S. 707; 8), Stimulation der Glykolyse (138), Blutzuckererhöhung (110 S. 1593), Blutzuckererniedrigung (138), Tachykardie (110 S. 1593), Angstzustände (110 S. 1593), Unruhe (110 S. 1593), Schweißausbruch (110 S. 1593), Tremor der Hände (110 S. 1593), Schmerzen im Abdomen (110 S. 1593), Reizung von Haut und Schleimhäuten (202 S. 707), Kreislaufbelastung bis hin zum Schock (329), Fieber (8) und Muskelschmerzen (8).

Als Antidota bei einer BAL-Überdosierung sind Adrenergica (Adrenalin, Ephedrin) und Antihistaminica empfohlen worden (190 S. 366).

### 6.3.2 Biochemische Wirkungen

Die hohe Eigentoxizität des Dimercaprols wird verständlich anhand seiner biochemischen Wirkungen. Sie umfassen u. a. die Hemmung folgender Enzyme: Hexokinase, Phosphorylasen, Succinat-Dehydrogenase, Pyruvat-Dehydrogenase, Cytochrom  $aa_3$ , Aldehydoxidase, Polyphenoloxidasen, Peroxidasen, Katalase, Carboanhydrase (138) sowie Cholinesterase und Acetylcholinesterase (188). Dabei fällt auf, daß es sich überwiegend um metallhaltige (Hexokinase: Mg, Succinat-Dehydrogenase: Fe, Cytochrom  $aa_3$ : Fe und Cu, Aldehydoxidase: Fe und Mo, Polyphenoloxidasen: Cu, Peroxidasen: Fe, Katalase: Fe) oder SH-haltige (Cholinesterase, Acetylcholinesterase) Enzyme handelt. Vermutlich beruht die Hemmung auf einer Inaktivierung der Metalle (Chelatbildung) oder SH-Gruppen (Disulfidbildung). Die Enzymhemmungen erklären die von BAL bekannte Senkung des Blutzuckerspiegels (Hemmung der Phosphorylasen) (138), die Stimulation der Glykolyse (138) und die (reaktive) Aktivitätssteigerung der Fructose-1,6-biphosphatase (138).

Auch die Verhinderung der enzymatischen Inaktivierung von antikörpergebundenem Angiotensin II durch BAL (und EDTA) (215) beruht wahrscheinlich auf der Hemmung eines (mehrerer?) metallhaltigen Enzyms.

An sonstigen biochemischen Wirkungen des BAL ist seine Reaktion mit Hämoglobin unter Bildung grüner Reaktionsprodukte zu erwähnen, die große Ähnlichkeit mit Sulfhämoglobin und Choleglobin haben sollen (138).

### 6.3.3 Wirkungen auf Gewebe, Organe und Organfunktionen

In der Froschhaut (*rana nigromaculata*) bewirkt BAL eine intensive Melanocytenverteilung mit Dunkelfärbung, die auf eine Beeinflussung des ZNS zurückgeführt wird (308).

Am Rattenduodenum und -ileum hemmt BAL die Bradykinin-kontraktion in vitro (31). Die Wirkung könnte - wie beim Cystein (284) - auf einer Inaktivierung Zn-haltiger Carboxypeptidasen beruhen.

Die Nierenfunktion wird durch BAL ähnlich beeinflusst wie durch Thiosulfat und Cystein. Es kommt zu einem ADH-ähnlichen Effekt (Verminderung der Harnproduktion und Steigerung der Konzentration osmotisch aktiver Harnbestandteile) (267; 268), der mit einer Reaktion mit ADH-Rezeptoren in der Niere und/oder einer ADH-Ausschüttung aus dem Hypophysenhinterlappen erklärt wird (268). Ebenso wie die Wasserausscheidung wird die durch einen ätherischen Extrakt aus *cucumis melo* gesteigerte renale Kreatinin- und Chloridclearance durch BAL gehemmt (287).

### 6.4 Klinische Anwendung

Die Verabreichung von BAL soll wegen seiner Reizwirkung auf Schleimhäute nur parenteral erfolgen (90 S. 953) und zwar am besten tief intramuskulär zusammen mit einem Lokal-anästheticum (8).

Günstige Wirkungen werden dem BAL hinsichtlich einer Verhütung der nervenschädigenden Nebenwirkungen des Streptomycins bei simultaner Verabreichung zugeschrieben (2).

Dagegen wird von seiner Anwendung bei Lebererkrankungen

abgeraten (8), was angesichts der erwähnten Enzymhemmungen (und den damit verbundenen Stoffwechselstörungen) sicherlich berechtigt ist.

Auch der frühere Einsatz bei Morbus WILSON ist zugunsten des D-Penicillamins weitgehend verlassen worden (8; 110 S. 1593), obwohl die Chelatbildung von BAL mit Kupfer außer Zweifel steht (138; 188; 203 S. 95; 298).

Als besondere Kontraindikationen für BAL werden nässende Dermatitis, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und Lues angegeben (110 S. 1593).

#### 6.5 Anwendung bei Vergiftungen

Als Antidot ist BAL hauptsächlich bei Schwermetallen und Metalloiden versucht worden. Es hat sich jedoch nicht in allen Fällen als geeignet erwiesen; teilweise ist es kontraindiziert.

Geeignet scheint BAL bei Vergiftungen mit Nickel und Nickelverbindungen zu sein (138; 203 S. 11).

Auch Medizinalvergiftungen mit Gold im Zusammenhang mit der Goldtherapie rheumatoider Arthritiden sind eine Indikation für BAL (8; 110 S. 1593; 159; 203 S. 85; 327; 329).

Zur Verhütung des sog. "Gießerfiebers" bei der Einatmung von Zinkdämpfen wird BAL prophylaktisch verwendet (188).

Bei Morbus WILSON mit endogener Kupferanreicherung ist BAL durch das weniger toxische D-Penicillamin verdrängt worden (8; 110 S. 1593), scheint jedoch potentiell geeignet zu sein.

Ähnlich ist die Situation bei der Quecksilbervergiftung. Auch hier wird das wirksamere (145) und besser verträgliche D-Penicillamin oder Spironolactone (280) dem BAL vorgezogen (110 S. 1593), obwohl über die erfolgreiche Behandlung von Quecksilbervergiftungen durch BAL berichtet

wird (5; 115; 138; 165; 203 S. 72; 225; 233; 272; 286). Dies gilt für anorganische (138) und organische (18; 225) Quecksilberverbindungen. BAL hemmt auch die Quecksilberresorption aus dem ligierten Rattendünndarm in vivo (37). Andererseits besteht Anlaß zu der Befürchtung, daß BAL die Penetration von Quecksilber in Nerven (110 S. 1593) und das Gehirn (188) begünstigt und eine Wiederverteilung von gespeichertem Quecksilber im Organismus verursacht (188). Wichtig ist auf jeden Fall die richtige BAL-Dosierung, da erst ein BAL/Hg-Verhältnis von 2/1 zu einem stabilen wasserlöslichen Komplex führt (225; 231).

Als Mittel der Wahl wird BAL bei Arsenvergiftungen bezeichnet (8; 110 S. 1593; 111; 138; 159; 182; 188; 203 S. 11; 223; 232; 251 S. 567 und 569; 329). Aber auch hier hat sich gezeigt, daß der BAL-Arsenkomplex gewisse Enzyme (Na/K-ATPase, Aktomyosin-ATPase, dinitrophenolempfindliche ATPase) stärker hemmt als BAL oder Arsen allein (138). Als wahrscheinlichste Erklärung wird das größere Verteilungsvolumen des Arsen-BAL-Komplexes diskutiert.

Eine vergleichbar positive Wirkung wie bei Arsen wird dem BAL auch bei der Antimonvergiftung zugeschrieben (8; 329), was angesichts der chemischen Ähnlichkeit von Arsen und Antimon auch plausibel erscheint. Es hat jedoch auch hier nicht an kritischen Vorbehalten gefehlt (110 S. 1593).

Auch bei Wismutvergiftungen wird BAL empfohlen (138; 203 S. 11), von anderen Untersuchern jedoch als gering wirksam erachtet (110 S. 1593).

Günstige Wirkungen sind bei akuter Chromvergiftung beschrieben, sowohl nach lokaler (251 S. 269 und 567) Anwendung (Chromdermatitis) als auch parenteraler Verabreichung von BAL (138; 203 S. 11).

Zweifelhaft ist dagegen die Brauchbarkeit von BAL bei der Kobalt- (110 S. 1593; 203 S. 97) sowie Osmiumvergiftung (203 S. 112) und als kontraindiziert wird die Anwendung von BAL bezeichnet werden müssen bei Vergiftungen mit

Mangan (203 S. 104), Eisen (110 S. 1593; 203 S. 11; 266), Selen (110 S. 1593; 203 S. 134; 329), Tellur (110 S. 1593; 203 S. 134; 329), Thallium (110 S. 1593; 203 S. 11; 266), Blei (110 S. 1593; 203 S. 11; 266), Uran (203 S. 11), Vanadium (203 S. 11) und Cadmium (188; 203 S. 90; 266; 329), auch wenn es gerade bei Cadmium gelegentlich andere Meinungen gibt (71; 98; 138). Einzige Ausnahme einer Anwendung von BAL bei der Cadmiumvergiftung könnte aufgrund von Tierversuchen die Inhalation von CdO sein (203 S. 90).

Allgemein ist der Anwendung von BAL zur Antagonisierung von Schwermetall- und Metalloidwirkungen hinzuzufügen, daß die Wirksamkeit bei chronischer Vergiftung geringer oder überhaupt nicht gegeben ist (203, S. 85 und 112). Die Kontraindikationen sind vor allem auf eine Erhöhung der Membranpermeabilität der an BAL gebundenen Gifte in Verbindung mit einer nicht ausreichenden Komplexstabilität zurückzuführen (175; 188; 203 S. 90).

An antagonistischen Wirkungen von BAL gegen sonstige Gifte ist die Inaktivierung des Giftes der Habu-Schlange bei Inkubation mit BAL (166) und die Abschwächung der Hemmwirkung von N-Äthylmaleimid auf die lipolytische Wirkung von Noradrenalin zu erwähnen (im Gegensatz dazu wird die von Digitoxin, Dicumarol und 2,4-Dinitrophenol gehemmte Noradrenalinwirkung auf die Lipolyse durch BAL verstärkt) (334).

### III. DISKUSSION

Die besprochenen Stoffe enthalten als gemeinsames Merkmal Thioschwefel (S(II)). Sie sind deshalb in der Lage, Sulfide im allgemeinsten Sinn zu bilden, indem sie u. a. mit Thiolen (Disulfidbildung), diversen Schwermetallen, Metalloiden (Arsen, Antimon) oder sogenannten Thiolreagenzien (Jodacetat, N-Äthylmaleimid etc.) reagieren.

Die Eigenschaft, mit Thiolen direkt (Cystein, D-Penicillamin, BAL) oder indirekt (Thiosulfat, Methionin, AET) Disulfide zu bilden, ist von großer biologischer Wichtigkeit, da SH-Gruppen in zahlreichen Enzymen, z. B. der Cholin- und Acetylcholinesterase, oder als Bestandteil von Rezeptoren, z. B. in den Vasopressinrezeptoren der Niere, vorkommen und bei der Aufrechterhaltung des Redoxpotentials der Zelle (Glutathion) von Bedeutung sind. - Auf einer Inaktivierung durch Disulfidbildung beruht wahrscheinlich die bei den meisten besprochenen Stoffen bekannte Hemmung der Cholin- und Acetylcholinesterase. Sie macht die mehr oder weniger ausgeprägte cholinerge Wirkungskomponente an vegetativen Organen (Herz, Bronchien, Verdauungskanal etc.) und die zentral bzw. ganglionär stimulierende Wirkung ebenso verständlich wie deren teilweise (muscarinartige Acetylcholinwirkung) Antagonisierbarkeit mit Atropin oder die Toxizitätsabschwächung von AET mit diesem Alkaloid. - Auch die recht einheitlichen Effekte aller Stoffe an der Niere kann als Wechselwirkung (wahrscheinlich Disulfidbildung) mit den in distalen Tubuli und Sammelrohren (oder im Hypophysenhinterlappen?) vorhandenen SH-Rezeptoren des antidiuretischen Hormons verstanden werden (52; 277).

Die Disulfidbildung mit Schwermetallen ist biologisch gleichfalls bedeutsam und ebenso für die Toxizität der verschiedenen Stoffe verantwortlich wie die Disulfidbildung mit SH-Gruppen. Denn es gibt zahlreiche

metallhaltige Enzyme (s. Biochemische Wirkungen von BAL), deren Hemmung so erklärt werden kann. - Insbesondere ist jedoch die Sulfidbildung mit Schwermetallen, Arsen und Antimon Anlaß gewesen, die zur Diskussion stehenden Stoffe als Antidota bei Vergiftungen dieser Art zu versuchen. Ihre Eignung setzt jedoch voraus, daß die entstehenden Sulfide in vivo stabil und ausscheidbar sind. Es liegt auf der Hand, daß die Stabilität um so größer sein muß, je giftiger ein Metall ist, da bei starken Giften (z. B. Cadmium) schon kleine Konzentrationen toxikologisch relevant sind und die Ausscheidungsorgane, vor allem die Nieren (Giftkonzentrierung um den Faktor 100 - 200!) schädigen können. Hinzu kommt, daß die Metall- und Metalloidsulfide von Cystein, Homocystein (aus Methionin), D-Penicillamin, Mercaptoäthylguanidin (aus AET) und BAL organischer Natur und damit schwer ausscheidbar sind (Rückresorption) sowie ein anderes Verteilungsmuster und Verteilungsvolumen aufweisen (bessere Membranpermeabilität) als die originären Gifte. Aus diesen Gründen hat die unreflektierte Anwendung thioschwefelhaltiger Antidota bei Schwermetallvergiftungen häufig zu einer Verstärkung der Giftwirkung geführt und ist abzulehnen. Vor ihrer Anwendung muß in jedem Fall geprüft werden, welches Antidotum sich unter Berücksichtigung der genannten Gesichtspunkte zur Entgiftung eignet. Dies gilt auch für den Versuch, von Schwermetallen oder Metalloiden blockierte SH-Enzyme mit thioschwefelhaltigen Antidota wieder zu reaktivieren.

Ähnlich wie ein Einsatz bei Metall- bzw. Metalloidvergiftungen ist die Verwendung der besprochenen Antidota bei Vergiftungen mit Thiolreagenzien zu beurteilen. Ein Unterschied besteht insofern, als hier grundsätzlich organische Sulfide entstehen, weshalb der Modifikation des Verteilungsmusters und des Ausscheidungsverhaltens der Gifte eine geringere Bedeutung zukommt und Kontraindikationen in geringerem Umfang zu erwarten sind als bei Metallen und Metalloiden.

Eine andere gemeinsame Eigenschaft der besprochenen Stoffe ist ihre mehr oder weniger ausgeprägte Reduktionswirkung, da bei der Umsetzung zu Tetrathionat (Thiosulfat) bzw. Disulfiden Elektronen abgegeben werden. Zumindest Cystein ist außerdem eine Redoxsubstanz und u. a. von Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Glutathionspiegels im Blut. Eine Konsequenz der reduzierenden Stoffeigenschaften ist die Kontraindikation bei einer indirekten Methämoglobinbildung durch Kupfer, Arsenwasserstoff etc., da in solchen Fällen Reduktionsmittel - also auch die genannten Antidota - nicht eine Ferrihämoglobinreduktion, sondern eine verstärkte Ferrihämoglobinbildung machen (269).

Unterschiede zwischen den diskutierten Antidota bestehen u. a. darin, daß Thiosulfat eine anorganische stark dissoziierbare, die übrigen Partner aber organische Verbindungen sind. Thiosulfat vermag deshalb auch anorganische Sulfide zu bilden und wird biologische Membranen schlechter überwinden als die anderen Stoffe. Dies erklärt seine extrazelluläre Verteilung, die rasche Ausscheidung und seine geringe Eigentoxizität.

Einen Unterschied zu den anderen Antidota stellt weiterhin die Eigenschaft des Methionins dar, Methylgruppen für Stoffwechselreaktionen bereitzustellen. Methionin besitzt deshalb eine gewisse Bedeutung als Leberschutzstoff, solange die Leber noch funktionsfähig ist.

Eine zusätzliche Eigenschaft des D-Penicillamins ist seine Wechselwirkung mit dem Bindegewebsstoffwechsel. Sie wird auf seine Fähigkeit zurückgeführt, mit enzymatisch gebildeten Aldehydgruppen an endständigen Lysinresten des Tropokollagens unter Thiazolidinbildung zu reagieren und so die Vernetzung (Aldolkondensation) des Tropokollagens zu verhindern. Die Thiazolidinbildung mit Aldehyden ist auch der Grund dafür,

daß D-Penicillamin mit Pyridoxal reagiert und so Vitamin B<sub>6</sub>-Mangelzustände macht.

Von den besonderen Eigenschaften des AETs ist dessen nicotinartige Wirkungskomponente an peripheren Ganglien (Blutdrucksenkung bei hohen Dosen) und an der neuromuskulären Endplatte (Paralyse) zu erwähnen. Sie dürfte seinen quartären Stickstoffatomen zuzuschreiben sein und darf nicht mit der - gleichfalls cholinergen - mehr oder weniger ausgeprägten muscarinartigen Wirkung aller Stoffe verwechselt werden.

Bei BAL muß schließlich besonders darauf hingewiesen werden, daß es ein gut lipidlösliches Dithiol darstellt. Es überwindet deshalb biologische Barrieren problemlos und entfaltet (u. a. infolge Wechselwirkung mit SH- und schwermetallhaltigen Enzymen) eine erhebliche Eigentoxizität.

#### IV. ZUSAMMENFASSUNG

1. Anhand von 342 Publikationen wird über pharmakologische und toxikologische Eigenschaften folgender thioschwefelhaltiger Stoffe berichtet: Natriumthiosulfat, Cystein, Methionin, D-Penicillamin, Amino-äthyl-isothiuronium (AET) und Dimercaprol (BAL). Sie finden Verwendung bei der Therapie zahlreicher Vergiftungen.
2. Die einzelnen Stoffe werden unter folgenden Gesichtspunkten abgehandelt: Wichtige chemische Eigenschaften, Resorptionsverhalten, endogene Verteilung, Metabolisierung, Ausscheidung, Toxizität, biochemische Wirkungen, Beeinflussung von Organen und Organfunktionen, klinische Anwendung und Einsatz bei Vergiftungen.
3. Als gemeinsame Eigenschaften besitzen alle Stoffe die Fähigkeit, mit körpereigenen und körperfremden Schwermetallen, Metalloiden (Arsen, Antimon), körpereigenen und körperfremden SH-Gruppen sowie Thioreagenzien (Jodacetat, N-Äthylmaleimid etc.) zu reagieren. Sie sind außerdem mehr oder weniger starke Reduktionsmittel. Die hieraus folgenden Konsequenzen für ihre Eigentoxizität und ihre Eignung als Antidota werden diskutiert.
4. Als besondere Eigenschaften der einzelnen Stoffe werden erörtert
  - der polare anorganische Charakter des Thiosulfats im Gegensatz zu den übrigen organischen Verbindungen,
  - die Sonderstellung des Methionins als Methylgruppen-donator,
  - die Wechselwirkungen des D-Penicillamins mit dem Bindegewebe- und Vitamin B<sub>6</sub>-Stoffwechsel,
  - die nicotinartigen Eigenschaften des Isothiuroniums und

- die besondere Membranpermeabilität des Dimercaprols.

#### IV. Summary

1. On the basis of 342 publications the pharmacological and toxicological properties of the following substances containing thiol groups are presented: Sodium thiosulfate, cysteine, methionine, D-penicillamine, S-(2-aminoethyl) isothiuronium bromide hydrobromide (AET), and dimercaprol (BAL). They are used in the therapy of numerous kinds of poisoning.
2. The individual substances are discussed from the following points of view: Important chemical properties, resorptive behaviour, endogenic distribution, metabolism, excretion, toxicity, biochemical effects, effects on organs and their functions, clinical application, and use in the case of poisoning.
3. All substances have the common ability to react with endogenous and exogenous heavy metals, metalloids (arsenic, antimony), endogenous and exogenous SH-groups and thiol reagents (iodine acetate, N-ethylmaleimide etc.). In addition, they act as stronger or weaker reducing agents. The resulting consequences on their intrinsic toxicity and their suitability as antidotes are discussed.
4. The following specific properties of the individual substances are treated:
  - The polar inorganic character of thiosulfate as opposed to the remaining organic compounds,
  - the special position of methionine as a methyl group donor,
  - the interaction of D-penicillamine with the metabolism of the connective tissue and of vitamin B<sub>6</sub>,
  - the nicotine-like properties of isothiuronium bromide hydrobromide,  
and
  - the special membrane permeability of dimercaprol.

V. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Addison, I.E. und M. C. Berenbaum:  
The effect of cysteine on the immunosuppressive  
activity of busulphan, cyclophosphamide and  
nitrogen mustard.  
Brit J Cancer 25, 172, 1971
- 2 Ageeva, A. N., L. I. Evstratova, A. A. Iantsov,  
A. M. Osherovich, A. S. Rozenblyum und Z. N.  
Yushkova:  
Use of unithiol in toxic lesions of the  
auditory analyzer.  
Vestn Otorinolaringol 33, 27, 1971
- 3 Agosta, G. und L. Bilboti:  
Il Contenuto di Glutathione nel Sangue in  
Rapporto all'Intervento Operatorio.  
Boll Soc Ital Biol Sper 12, 283, 1937
- 4 Aleksandrova, E. V. und V. I. Shvedova:  
The conservative treatment of senile cataracts  
with cysteine.  
Nauch Tr Irkutsk Med Inst 87, 85, 1968  
Übersetzt von: Ref Zh Odt Vyp Farmakol Khimioter  
Sredstva Toksikol 1970, No. 2. 54. 748
- 5 Alexander, J. F. und Rosa Rosario:  
A case of mercury Poisoning: Acrodynia in a  
child of 8.  
Can Med Ass J 104, 929, 1971
- 6 Alexander, M. und M. Kludas:  
Kollagensynthese-Hemmung durch D-Penicillamin  
bei chronisch aggressiver Hepatitis.  
Münch Med Wochenschr 111, 847, 1969

- 7        Anderson, A. J.:  
Lysosomal enzyme activity in rats with  
adjuvant-induced arthritis.  
Ann Rheum Dis    29, 307, 1970
- 8        Anonymous:  
Chelating agents in medicine  
Br Med J    2 (5756), 270, 1971
- 9        Aposhian, H. V.:  
Biochemical and Pharmacological Properties of  
the Metal Binding Agent Penicillamine.  
in: Walshe, J. M. und J. N. Cumings:  
Wilson's disease,    260,  
Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1962
- 10       Aposhian, H. V.:  
Penicillamine and Analogous Chelating Agents.  
Ann N Y Acad Sci    179, 481, 1971
- 11       Backer, I.:  
Einige Aspekte zum medikamentösen Strahlen-  
schutz mit Sulphydrilverbindungen.  
Mat Med Nordm, Wissenschaftl. Beiblatt Nr.  
42, 1961
- 12       Baghdassarian, S.A.:  
Optic neuropathy due to lead poisoning. Report  
of a case.  
Arch Ophthalmol    80, 721, 1968
- 13       Bartsocas, C.S., J.A. Grunt, G.W. Boylen Jr.  
und I. K. Brandt:  
Oral D-Penicillamine and intramuscular BAL  
(British Anti-Lewisite)-EDTA in the treatment  
of lead accumulation.  
Acta Paediat Scand    60, 553, 1971

- 14 Bastos de Jorge, F., L. C. Gagliardi-Ferreira  
und C. P. Tilbery:  
Hepatolenticular degeneration: Iron and copper  
contents of tissues of autopsy material.  
Arq Neuro-psiquiat 28, 51, 1970
- 15 Bazin, Suzanne und A. Delaunay:  
Action exerted by lathyrogenic substances on  
the collagen of granulomas.  
C R Hebd Seances Acad Sci Ser D Sci Nat (Paris)  
274, 618, 1972
- 16 Beattie, A. D., M. R. Moore und A. Goldberg:  
Tetraethyl-lead poisoning.  
Lancet (North Am Ed) 2 (1972), 12 - 15, No. 7765
- 17 Benson, R. E., S. M. Michaelson, W. L. Downs,  
E. A. Maynard, J. K. Scott, H. C. Hodge und  
J. W. Howland:  
Toxicological and Radioprotective Studies on  
S-~~A~~-Aminoethyl-isothiuronium Bromide (AET).  
Radiation Research 15, 561, 1961
- 18 Berggren, L.:  
Effect of a mercurial diuretic, Mersalyl, on  
in vitro secretory activity of the rabbit  
eye ciliary processes.  
Acta Ophthalmol 48, 275, 1970
- 19 Berndt, W. O.:  
Thiosulfate Accumulation by rat Renal Cortex  
Slices.  
Biochim Biophys Acta 219, 210, 1970

- 20 Böhme, P. und A. Gatsch:  
Vergleichende Untersuchungen über die  
Dekorporationseffektivität von D-Penicillamin,  
Penicillosäure und Penillosäure.  
Arzneim Forsch 17, 19, 1967
- 21 Bono, A. V., G. Comeri und A. Casoli:  
Clinical data from three patients with cystine  
calculi.  
Minerva Urol 24, 29, 1972
- 22 Boudin, G., B. Pepin, P. Godeau, J.-C. Vernant  
und H. Gouerou:  
Lupus érythémateux induit par la pénicillamine  
au cours d'une maladie de Wilson.  
Ann Med Interne 122, 269, 1971
- 23 Boudin, G., B. Pepin, M. Milhaud, H. Jerome  
und A. Pacilliy:  
Etude anatomoclinique d'un cas de maladie de  
Wilson traitée par les chélateurs pendant cinq  
ans.  
Rev Neurol (Paris) 188, 27, 1968
- 24 Brauer, E., R. Dybkaer, S. G. Johnsen und B.  
Backeprang:  
The effects of parenteral cysteine treatment in  
old patients.  
Acta Med Scand 189, 27, 1971
- 25 Brierley, D. P., V. A. Knight und C. T.  
Settlemyre:  
Ion transport by (bovine) Heart mitochondria:  
XII.  
Activation of monovalent cation uptake by  
sulfhydryl group reagents.  
J Biol Chem 243, 5035, 1968

- 26           Brown, S. I. und C. A. Weller:  
Collagenase inhibitors in prevention of ulcers  
of alkali-burned cornea.  
Arch Ophthalmol   83, 352, 1970
- 27           Bruns, F. H. und E. Noltmann:  
Über Sulfhydrylgruppen als Wirkungszentren von  
Enzymen, ihre physiologische, pathologische  
und therapeutische Bedeutung.  
Mat Med Nordm   11, 37, 1959
- 28           Cabassa, N. und M. Ariano:  
Ricerche sperimentali sulla possibilita di mo-  
dificare la distribuzione tissutale e la  
escrezione del  $^{203}\text{Hg}$ -chlormerodrin mediante  
farmaci. Nota III. Azione della D-penicillamina  
e della N-acetil-D-penicillamina nel ratto.  
Englischer Titel: Experimental studies on the  
possibility of modifying the distribution in  
the tissues and the excretion of Hg-203-chlor-  
merodrin with the aid of drugs. III. Action  
of D-penicillamine and of N-acetyl-D-penicillamine  
in the rat.  
Radiobiol Radioter Fis Med   23, 400, 1968
- 29           Caille, B., J.-P. Harpey, D. Lejeune, Y. Sudre  
und R. Turpin:  
Syndrome lupique induit par le D-penicillamine  
au cours d'une maladie de Wilson: Etude  
clinique d'une observation.  
Ann Med Interne   122, 255, 1971
- 30           Caldwell, E. J. und J. H. Bland:  
The effect of penicillamine on the rabbit  
lung.  
Am Rev Resp Dis   105, 75, 1972

- 31 Camargo, A. und S. H. Ferreira:  
Action of bradykinin potentiating factor (BPF)  
and Dimercaprol (BAL) on the response to  
bradykinin of isolated preparations of rat  
intestines.  
Br J Pharmacol 42, 305, 1971
- 32 Canelas, H. M., F. B. de Jorge und W. A.  
Tognola:  
Metabolic balances of sulfur in patients with  
hepatolenticular degeneration and effect of  
the use of D-penicillamine.  
Arq Neuropsiquiat 27, 266, 1969
- 33 Catalanotto, F. A. und R. I. Henkin:  
Effects of thiols on sodium chloride preference  
and copper and zinc metabolism in the rat.  
Am J Physiol 222, 1594, 1972
- 34 Cegla, U. H.:  
Zur therapeutischen Beeinflußbarkeit des  
Kollagengehaltes der Lunge bei Lungenfibrosen.  
Vortrag, gehalten am 9. 3. 1974 vor dem Verein  
zur Förderung der Lungenheilkunde und Tuber-  
kuloseheilkunde in (8035) Gauting.
- 35 Chvapil, M., J. Hurych und Eva Ehrlichova:  
Effect of long term in vivo application of  
phenanthroline, penicillamine and further  
chelating agents on the synthesis of collagenous  
and non-collagenous proteins in fibrotic liver  
and wound granulation tissue.  
Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem 349, 218, 1968
- 36 Chvapil, M., Janet N. Ryan und Z. Brada:  
Effects of selected chelating agents and metals  
on the stability of liver lysosomes.  
Biochem Pharmacol 21, 1097, 1972

- 37           Cikrt, M.:  
Absorption of  $\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$  from ligated intestinal  
segment in the rat in vivo.  
Int Arch Arbeitsmed   28, 12, 1971
- 38           Cohen, L. W.:  
Delayed lysis with salmonella bacteriophage  
P 22: Induction of lysis by addition of  
cysteine or histidine to the growth medium.  
J Virol    4, 214, 1969
- 39           Connon, J. J.:  
The action of tolbutamide on rat diaphragm.  
Irish J Med Sci    2, 119, 1969
- 40           Crawhall, J. C., E. F. Scowen, C. J. Thompson  
und R. W. E. Watts:  
Dissolution of cystine stones during D-  
penicillamine treatment of a pregnant patient  
with cystinuria.  
Brit Med J 5546, 216, 1967
- 41           Cruse, J. M., J. T. Forbes, G. Y. Gillespie,  
G. K. Lewis, R. W. Scales, B. R. Schivers,  
J. F. Fields, R. B. Hester, E. S. Watson und  
H. D. Whitten:  
Dissection of the immunosuppressive effect of  
the Fc region of tumor-enhancing  $\text{IgG}_2$ .  
Z Immunitätsforsch Exp Klin Immunol  
143, 43, 1972
- 42           Currie, W. D., R. M. Gelein Jr. und A. P.  
Sanders:  
Effects of hyperbaric oxygenation on metabolism.  
V. Comparison of protective agents at 5  
atmospheres 100 % oxygen.  
Proc Soc Exp Biol Med   132, 660, 1969

- 43 Czech, M. P. und J. N. Fain:  
Dactinomycin inhibition of dexamethasone  
action on glucose metabolism in white fat  
cells.  
Biochim Biophys Acta 230, 185, 1971
- 44 Daniel, R. G. und H. A. Waisman:  
Adaption of the weanling rat to diets containing  
excess methionine.  
J Nutr 99, 299, 1969
- 45 Danilov, L. N.:  
Oxycort-aerosol in the treatment of dermatoses.  
Vestn Dermatol Venerol 46, 85, 1972
- 46 Danks, D. M. und B. J. Stevens:  
Diagnosis of Wilson's disease in children  
with liver disease. A report of two families.  
Lancet 1 (1969), 22 - 25, No. 7584
- 47 Davis, C. M.:  
D-penicillamine for the treatment of gold  
dermatitis.  
Amer J Med 16, 472, 1969
- 48 Davis, P. W.:  
Inhibition of renal  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -activated adenosine  
triphosphatase activity by ethacryne acid.  
Biochem Pharmacol 19, 1983, 1970
- 49 Dawson, J. und A. Bone:  
The effect of thiols and ganglioside on the  
alterations in water, sodium and potassium  
distribution produced in brain slices by  
vasopressin and protamin.  
J Neurochem 13, 257, 1966

- 50 Deiss, A., R. E. Lynch, G. R. Lee und G. E. Cartwright:  
Long-term therapy of Wilson's disease.  
Ann Intern Med 75, 57, 1971
- 51 Desmukh, K. und M. E. Nimni:  
A defect in the intramolecular and intermolecular cross-linking of collagen caused by penicillamine. II. Functional groups involved in the interaction process.  
J Biol Chem 244, 1787, 1969
- 52 Dicker, S. E.:  
The mechanism of action of oxytocin and vasopressins and their analogues on the kidney of mammals.  
Biochemical Pharmacology, Conference Issue.  
Oxford, London, New York, Paris, Pergamon Press, Seite 94, Nr. 333, 1963
- 53 Dickson, R. C. und A. L. Tappel:  
Effects of selenocystine and selenomethionine on activation of sulfhydryl enzymes.  
Arch Biochem Biophys 131, 100, 1969
- 54 Djafar, M. I., H. R. Camberos und G. K. Davis:  
Effect of D-penicillamine treatment on mineral balance in guinea pigs.  
J Nutr 97, 117, 1969
- 55 Dorner, R. W., Audrey N. Coleman und J. Zuckner:  
Effect of D-penicillamine on glycosaminoglycan changes during rabbit tendon regeneration.  
Biochem Pharmacol 20, 1493, 1971
- 56 Dryden, G. M., G.A. Wickham und F. Cockrem:  
Intravenous infusion of cysteine and woll growth of Romney sheep.  
N Z J Agr Res 12, 580, 1969

- 57           Dulong de Rosnay, C., J. Latrille und F. Castagnou:  
          Induction par la penicillamine de formes bacteriennes anormales.  
          Englischer Titel: Abnormal bacterial formes induced by penicillamine.  
          Ann Inst Pasteur (Paris)   117, 339, 1969
- 58           Dupuy, R., J. Vallin und F. Fabiani :  
          Apropos de deux cas de maladie de Wilson a précession hépatique chez de lithiasiques biliaires.  
          Englischer Titel: Two cases of Wilson's disease with hepatic manifestation in biliary lithiasis.  
          Rev Int Hepatol   19, 233, 1969
- 59           Durakovic, A.,:  
          Chelating agents in the therapy of plumbism.  
          Arch Hig Rada Toksikol   21, 167, 1970
- 60           Dvorak, P. und Ursula Ehrig:  
          Zur Frage der Gold-Dekorporierung durch Penicillamin.  
          Z Gesamte Exp Med Exp Chir   152, 352, 1970
- 61           Eger, W.:  
          Weitere Untersuchungen über nekrotrope Substanzen als Leberschutzfaktoren.  
          Virchows Arch Path Anat   328, 536, 1956
- 62           Eggenschwiller, H. und A. Kleemann:  
          Rheuma-Therapie.  
          Selecta   16, 2330, 1974
- 63           Elsas, L. J., J. P. Hayslett, B. H. Spargo, J. L. Durant und L. E. Rosenberg:

- Wilson's disease with reversible renal tubular dysfunction: Correlation with proximal tubular ultrastructure.  
Ann Intern Med 75, 427, 1971
- 64        Ercoli, N.:  
Chemotherapeutic and toxicological properties  
of antimonyl tartrate-dimethylcysteine chelates.  
Proc Soc Exp Biol Med 129, 284, 1968
- 65        Fahnenstich, R., J. Heese und H. Tanner:  
Aminosäuren.  
Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie,  
4. Auflage, Band 7, Seite 425  
Weinheim, Verlag Chemie, 1973
- 66        Falkmer, S., G. Samuelson und S. Sjölin:  
Penicillamine-induced normalization of clinical  
signs, and liver morphology and histochemistry  
in a case of Wilson's disease.  
Pediatrics 45, 260, 1970
- 67        Fang, V. S. und A. H. Tashjian Jr.:  
Studies on the potentiation of the calcium-  
mobilizing activity of parathyroid hormone  
by cysteine hydrochloride and gelatine.  
Endocrinology 86, 337, 1970
- 68        Ferrer, S., J. Grismali, F. Vergara, R. Madrid  
und Marta Colombo:  
Enfermedad de Wilson. Degeneracion hepatolenti-  
cular.  
Rev Med Chile 96, 779, 1968
- 69        Finco, D. R.:  
Current status of canine urolithiasis.  
J Amer Vet Med Ass 158, 327, 1970

- 70 Fisher, L. J.:  
Response of lactating cows to the intravenous  
infusion of amino acids.  
Can J Anim Sci 52, 377, 1972
- 71 Flick, D. F., H. F. Kraybill und J. M. Dimitroff:  
Toxic effects of cadmium: A review.  
Environ Res 4, 71, 1971
- 72 Fong, C. T. O., I. L. Schwartz, E. A. Popenoe,  
L. Silver und M. A. Schoessler:  
On the molecular bonding of lysine vasopressin  
and its renal receptor site.  
J Amer Chem Soc 81, 2592, 1959
- 73 Fox, M. R. S., B. E. Fry Jr., Barbara F. Harland,  
M. E. Schertel und Cora E. Weeks:  
Effect of ascorbic acid on cadmium toxicity  
in the young Coturnix.  
J Nutr 101, 1295, 1971
- 74 Francois, J. und E. Cambie:  
Collagenase and the collagenase inhibitors  
in torpid ulcers of the cornea.  
Ophthalmic Res 3, 145, 1972
- 75 Friedrich, L., D. Wuppermann und F. Zimmermann:  
Einfluß hoher Dosen von D-Penicillamin und  
Paramethason auf die mechanischen Eigenschaften  
des Bindegewebes der Ratte.  
Arch Derm Forsch 1 (22), 1, 1975
- 76 Friedrich, L. und F. Zimmermann:  
Beeinflussung mechanischer Eigenschaften der  
Haut unterschiedlich alter Ratten durch D-  
Penicillamin.  
Arch Derm Forsch 250, 159, 1974

- 77 Friedrich, L. und F. Zimmermann:  
Zum Wirkungseintritt und Abklingen der Wirkung von D-Penicillamin, bestimmt an der Reißkraft der Rattenhaut.  
Arzneim Forsch 25, 361, 1975
- 78 Friedrich, L. und F. Zimmermann:  
Zur Pharmakologie von D-Penicillamin.  
Arzneim Forsch 25, 162, 1975
- 79 Fuchs, Barbara J., P. S. Duke, C. P. Schwinn und H. B. Demopoulos:  
Cytologic study of the effects of L-cysteine on pigmented mouse melanoma cells and heart cells in tissue culture with special reference to nuclear lobulation.  
Acta Cytol 12, 325, 1968
- 80 Fulghum, D. D. und R. Katz:  
Penicillamine for scleroderma.  
Arch Dermatol 98, 51, 1968
- 81 Funakoshi, Y.:  
Clinical studies on zinc and copper metabolism in liver and biliary diseases.  
Fukuoka Acta Med 62, 658, 1971
- 82 Gaggi, R. und S. del Mastro:  
The protective effect of phosphorylcholine, homocysteine and their 1:1 combination in experimental liver lesion of the rat; comparison with the activities of choline and cysteine.  
Boll Chim Farm 108, 242, 1969

- 83        Mc Geachin, R. L., Betty Ann Potter und R. M. Atherton:  
Inhibition of liver amylase synthesis by cyanide. Protective effects of methemoglobin and thiosulfate.  
Biochem Pharm 19, 663, 1970
- 84        Gebhardt, D. O. E. und M. J. van Logten:  
The chick embryo test as used in the study of the toxicity of certain dithiocarbamates.  
Toxicol Appl Pharmacol 13, 316, 1968
- 85        Geigy:  
Wissenschaftliche Tabellen  
7. Auflage, 1. revidierter Nachdruck  
Seiten: 373, 450, 471, 562, 576, 589, 663.  
Basel, J. R. Geigy A. G., 1969
- 86        Germinario, L., G. Campanella und A. D'Addabo:  
A contribution to the study of hepatolenticular degeneration (Wilson's disease): II. Eight months treatment with D-penicillamine of two patients with Wilson's disease.  
Acta Neurol (Bari) 26, 423, 1971
- 87        Gessa, G. L., A. Tagliamonte, P. Mazzucato und B. Loddo:  
Common codon characteristic of amino acids capable to antagonize the antipolio action of guanidine and D-penicillamine.  
Pharmacology (Basel) 1, 205, 1968
- 88        Gibbs, Dorothy A. und R. W. E. Watts:  
Studies on the effect of D-penicillamine and N-acetyl-D-penicillamine on the excretion of some tryptophan metabolites patients with cystinuria.  
Clin Sci (London) 36, 87, 1969

- 89 Gibbs, K. und J. M. Walshe:  
Studies with <sup>35</sup>S-labelled DL-penicillamine in  
patients with Wilson's disease.  
Quart J Med 40 (158), 275, 1971
- 90 Glatcke, E.:  
Der Thiosulfatraum des Kindes.  
Archiv für Kinderheilkunde, 54. Beiheft  
Seiten: 7, 11, 12, 18, 19, 54, 58, 72.  
Stuttgart, Ferdinand Enke, 1966
- 91 Goetinck, P. F. und M. J. Sekellick:  
Early morphogenetic events in normal and  
mutant skin development in the chick embryo  
and their relationship to alkaline phosphatase  
activity.  
Develop Biol 21, 349, 1970
- 92 Golding, J. R., J. V. Wilson und A. T. Day:  
Observation on the treatment of rheumatoid  
disease with penicillamine.  
Postgrad Med J 46 (540), 599, 1970
- 93 Goldmann, H. J. und S. I. Glickmann:  
Current therapy of cystinuria.  
J. Mount Siani Hosp 36, 79, 1969
- 94 Goldstein, N. P. W. N. Tauxe, J. T. Mc Call,  
R. V. Randall und J. B. Gross:  
Wilson's disease (hepatolenticular degeneration):  
Treatment with penicillamine and changes in  
hepatic trapping of radioactive copper.  
Arch Neurol 24, 391, 1971
- 95 Goodman, L. S. und A. Gilman:  
The Pharmacological Basis of Therapeutics.  
4. Auflage, Seiten 948, 953.  
London, Toronto, Macmillan Company, 1970

- 96 Gras, G., H. Giono, L. C. Willemsens, G. J. Meine van der Kerk und G. M. van der Want:  
Effect of some thiols on the experimental poisoning of rats by dibutyl lead diacetate.  
C R Hebd Seances Acad Sci Ser D Sci Natur (Paris) 272, 2629, 1971
- 97 Green, G. M.:  
Cigarette smoke: protection of alveolar macrophages by glutathion and cysteine.  
Science Washington 162 (3855), 810, 1968
- 98 Gunn, S. A., Thelma Clark Gould und W. A. D. Anderson:  
Specifity in protection against lethality and testicular toxicity from cadmium.  
Proc Soc Exp Biol Med 128, 591, 1968
- 99 Gutschow, K. und A. Schmid:  
Wirkung von S-(2-Aminoäthyl)-isothiuronium (AET) auf Herz und Kreislauf von Katzen und Meerschweinchen.  
Arzneim Forsch 20, 509, 1970
- 100 Gyulkhasyan, A. A.:  
Efficacy of a number of medicinal drugs used for the reduction of the experimental ototoxic effect of some antibiotics and saluside.  
Vestn Otorinolaringol 33, 26, 1971
- 101 Haas, E.:  
Die Wirkung der Strahlenschutzsubstanz  $\beta$ -Aminoäthylisothiuronium-Chlorid-Hydrochlorid auf die Toxizität von Endoxan.  
Arzneim Forsch 11, 175, 1961

- 102 Hagemann, D. und R. Frankl:  
Langzeitbehandlung der progredient chroni-  
schen Polyarthrititis mit D-Penicillamin.  
Med Welt 20, 1920, 1969
- 103 Haley, T. J.:  
Saturnism, pediatric and adult lead poisoning.  
Clin Toxicol 4, 11, 1971
- 104 Harkness, R. D. und M. E. Nimni:  
Chemical and mechanical changes in the  
collagenous framework of skin induced by  
thiol compounds.  
Acta Physiol Acad Sci Hung 33, 325, 1968
- 105 Harpey, J.-P., R. Moulias, J. M. Goust und  
P. Berthaux:  
Syndrome lupique induit par la D-pénicillamine  
au cours d'une maladie de Wilson: Etude  
immunologique par le test de migration des  
leucocytes (T.M.L.).  
Ann Med Interne 122, 261, 1971
- 106 Hartmann, K., N. Hartmann und E. Bulka:  
Zur Dehalogenierung von 3,5-Dijod-Tyrosin  
und Thyroxin durch aliphatische SH-Verbindun-  
gen.  
Z Chem 8, 223, 1968
- 107 Hayashi, Y. und J. J. Lalich:  
Protective effect of mercaptoethylamine (MEA)  
and cysteine against monocrotaline intoxication  
in rats.  
Toxicol Appl Pharmacol 12, 36, 1968
- 108 Hayslett, J. P., K. G. Bensch, M. Kashgarian  
und L. E. Rosenberg:  
Focal glomerulitis due to penicillamine.  
Lab Invest 19, 376, 1968

- 109 El-Hefnawi, H., Z. El-Gothamy und M. Refai:  
Studies on pityriasis versicolor in Egypt:  
II. Clinical and Therapeutic.  
Mykosen 14, 483, 1971
- 110 Helwig, B. und H. Helwig:  
Moderne Arzneimittel, 4. Auflage,  
Seiten: 602, 1593, 1595, 1597.  
Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesell-  
schaft, 1972
- 111 Helwig, H.:  
Vergiftungen mit Medikamenten und Haushalts-  
mitteln bei Kindern.  
Med Welt 20, 447, 1969
- 112 Helwig, H.:  
Vergiftungen mit Medikamenten und Haushalts-  
mitteln bei Kindern. Schlußwort.  
Med Welt 34, 1834, 1969
- 113 Hennemann, Dorothy H.:  
Inhibition of the effect of D-penicillamine on  
collagen solubility in skin by 17- ~~$\beta$~~ -estradiol  
cypionate: and the effect of D-penicillamine  
on 17- $\beta$ -estradiol on the abnormalities in  
rat bone produced by a low calcium diet.  
Endocrinology 87, 456, 1970
- 114 Heyl & Co und Knoll AG:  
Wissenschaftlicher Prospekt Metalcaptase  
(D-Penicillamin), 4. Ausgabe, 1970
- 115 Hill, D. M.:  
Selfadministration of mercury by subcutaneous  
injection.  
Brit Med J 5536, 342, 1967

- 116 Hock, A.:  
Vergleichende Ernährungslehre des Menschen und  
seiner Haustiere. Seiten: 946, 947.  
Stuttgart, Fischer, 1966
- 117 Hoffken, B. und J.-G. Rausch-Stroomann:  
Die Zinkausscheidung bei Diabetikern unter  
Penicillamin.  
Z Klin Chem Klin Biochem 7, 4, 1969
- 118 Hoffman, L., O. O. Blumenfeld, R. B. Mondshine  
und S. S. Park:  
Effect of DL-penicillamine on fibrous proteins  
of rat lung.  
J Appl Physiol 33, 42, 1972
- 119 Hoffman, L., R. B. Mondshine und S. S. Park:  
Effect of DL-penicillamine on elastic proper-  
ties of rat lung.  
J Appl Physiol 30, 508, 1971
- 120 Holl, H. und J. A. Troelstra:  
Renale tubulaire functiestoornissen bij de  
ziekte van Wilson.  
Ned Tijdschr Geneesk 112, 2184, 1968
- 121 Hourani, B. T. und H. B. Demopoulos:  
Inhibition of s-91 mouse melanoma metastases  
and growth by D-Penicillamine.  
Lab Invest 21, 434, 1969
- 122 Hrnčir, Z., F. Mateja, M. Tichý und A. Strych:  
Waldenström's macroglobulinaemia with high-  
titre rheumatoid factor treated with D-  
penicillamine.  
Neoplasma Bratislava 17, 183, 1970

- 123 Iber, F. L.:  
Inherited causes of liver disease.  
Postgrad Med J 44, 140, 1968
- 124 Ikemoto, F., S. Iwata und F. Narita:  
Biochemical studies on the enucleated lens.  
II. Inhibitory effects of cataractogenic  
compounds on active transport of cations in  
rabbit lens.  
Yakugaku Zasshi 88, 945, 1968
- 125 Ikeshoji, T.:  
Enhancement of the attractiveness of mice  
as mosquito bait by injection of methionine  
and its metabolites.  
Jap J Sanit Zool 18, 101, 1967
- 126 Mc Ilwain, H.:  
Thiols and the control of Carbohydrate Metabolism  
in Cerebral Tissues.  
Biochem J 71, 281, 1959
- 127 Index Merck  
9. Auflage  
Weinheim, Verlag Chemie, 1961
- 128 Ito, S., T. Yazaki, A. Mishima, T. Tmiya und  
T. Kondo:  
The effect of dimercaprol (BAL) and D-  
penicillamine on the total-body clearance  
of  $^{203}\text{Hg}$ -salyrgan.  
Jap J Nucl Med 2, 31, 1972
- 129 Iwata, H., I. Yamamoto und K. Muraki:  
Biological activity of diazonium compounds.  
Studies on the mechanism of 4(or 5)-  
diazoimidazole-5-(or 4)-carboxamide

((Diazo-ICA)) on 5-hydroxytryptamine ((5-HT))  
release from rabbit platelets: II. Compara-  
tive studies with N-ethylmaleimide ((NEM))  
in vitro.

Biochem Pharmacol 20, 297, 1971

- 130        Jacobs, K.:  
Erfahrungsbericht über Anwendung von Kelocyanor  
bei Blausäurevergiftung.  
Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz 21, 372,  
1971
- 131        Jacobus, D., Marle Grenan, B. Wagner, C. Margolis  
und I. Jaffe:  
Osteolathrogenic effect of penicillamine  
Amer J Pathol 54, 21, 1969
- 132        Jaffe, I. A. und P. Merryman:  
Effect of increased serum sulfhydryl content  
on titer of rheumatoid factor.  
Ann Rheum Dis 27, 14, 1968
- 133        Jaffe, I. A., P. Merryman und D. Jacobus:  
Copper: relation to penicillamin-induced  
defect in collagen.  
Science 161 (3845), 1016, 1968
- 134        Jaffe, I. A. und R. W. Smith:  
Rheumatoid vasculitis-report of a second  
case treated with penicillamine.  
Arthritis Rheum 11, 585, 1968
- 135        Jaffe, I. A., G. Treser, Y. Suzuki und  
T. Ehrenreich:  
Nephropathy induced by D-penicillamine.  
Ann Int Med 69, 549, 1968

- 136 Javett, S. N. und B. Kaplan:  
Acrodynia treated with D-penicillamine.  
Amer J Dis Child 115, 71, 1968
- 137 Jenny, E. und Rita Solberg:  
Pharmakologische Eigenschaften partiell gereinigter Glutaminsäuredecarboxylase (L-glutamate-1-carboxylase, E. C. 4. 1. 1. 15) aus Kalbshirnrinde.  
Helv Physiol Pharmacol Acta 26, 305, 1968
- 138 Jocelyn, P. C.:  
Biochemistry of the SH Group, Seiten 342 und 344  
London, New York, Academic Press, 1972
- 139 Johansen, K. und G. Gregersen:  
Glucose intolerance in Wilson's disease: Normalisation after treatment with penicillamine.  
Arch Intern Med 129, 587, 1972
- 140 Kallistratos, G.:  
Experimentelle und klinische Aspekte der konservativen Behandlung der Nephrolithiasis.  
Med Welt 23, 843, 1972
- 141 Kanzaki, S. und Y. Anraku:  
Transport of sugars and amino acids in bacteria: IV. Regulation of valine transport activity by valine and cysteine.  
J Biochem (Tokyo) 70, 215, 1971
- 142 Kare, M. R. und R. I. Henkin:  
The effects of D-penicillamine on taste preference and volume intake of sodium chloride by the rat.  
Proc Soc Exp Biol Med 131, 559, 1969

- 143 Kari, C., Z. Nagy und F. Hernadi:  
Effect of cysteine on inducible synthesis  
of beta-galactosidase in *Escherichia coli*.  
Biochem Pharmacol 20, 975, 1971
- 144 Kari, C., Z. Nagy, P. Kovacs und F. Hernadi:  
Mechanism of the growth inhibitory effect  
of cysteine on *Escherichia coli*.  
J Gen Microbiol 68, 349, 1971
- 145 Kark, P., D. D. Poskanzer, J. D. Bullock und  
G. Boylen:  
Mercury poisoning and its treatment with  
N-acetyl-D,L-penicillamine.  
N Engl J Med 285, 10, 1971
- 146 Karlson, P.:  
Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 9. Auflage,  
Seite 154,  
Stuttgart, G. Thieme Verlag, 1974
- 147 Kasatkin, Yu. N., I. I. Purizhanskii und  
A. I. Egorova:  
Scanning the pancreas with  $\text{Se}^{75}$  methionine.  
Med Radiol 17, 40, 1972
- 148 Keil, E., M. Schuetz, E. Tanner und K. Seidel:  
Der Einfluß von D-Penicillamin auf den Latex-  
Fixationstest, die Hämagglutinationsreaktion  
und die Streptokokken-L-Agglutination in  
vitro.  
Z Gesamte Inn Med Grenz 26, 83, 1971
- 149 Keiser, H. R., R. I. Henkin, M. Kare und  
A. Sjoerdsma:  
Reversal by copper of the lathyrogenic action  
of D-penicillamine.  
Proc Soc Exp Biol Med 129, 516, 1968

- 150 Kennedy, A.:  
The effect of L-cysteine on the toxicity of  
cadmium.  
Brit J Exp Pathol 49, 360, 1968
- 151 Kernis, M. M.:  
Cysteine interference with chlorambucil-  
-induced teratogenesis in the rat.  
Proc Soc Exp Biol Med 139, 62, 1972
- 152 Keswani, G., A. d'Iorio und E. Pitt:  
The influence of Sulfhydryl groups on the  
storage and release of catecholamines in the  
isolated chromaffin granules of the ox  
adrenal medulla.  
Arch Int Pharmacodyn 181, 1, 1969
- 153 Key, B. J. und R. P. White:  
Neuropharmacological comparison of  
cystathionine, cysteine, homoserine and  
 $\alpha$ -ketobutyric acid in cats.  
Neuropharmacology 2, 349, 1970
- 154 Khlebnikov, A. N.:  
The prophylaxis of methemoglobin formation  
caused by solafur and furacilin in white  
rats.  
Tr Sarat Med Inst 77. 88, 108, 1970  
Übersetzt von: Ref Zh Otd Vyp Farmakol  
Khimioter Sredstva Toksikol 1971, No. 2. 54. 581
- 155 King, J. S. Jr.:  
Treatment of cystinuria with  $\alpha$ -mercaptopro-  
pionylglycine: A preliminary report with some  
on column chromatography of mercaptans.  
Proc Soc Exp Biol Med 129, 927, 1968

- 156 Kirchgessner, M, Dora A. Roth-Maier und J. Pallauf:  
Zur ernährungsphysiologischen Wechselwirkung von DL-Penicillamin- und Vitamin B<sub>6</sub>-Zulagen bei Mastkücken.  
Z Tierphysiol Tierernaer Futtermittelkd 28, 112, 1971
- 156a Klammer, B., E. T. Kimura und M. Makstenieks:  
Effects of oral cysteine, penicillamine and N-acetyl-penicillamine on adjuvant arthritis in rats.  
Pharmacology (Basel) 1, 283, 1968
- 157 Klein, L. und C. J. Nowacek:  
Effect of penicillamine on new and pre-existing (<sup>3</sup>H)collagen in vivo.  
Biochim Biophys Acta 194, 504, 1969
- 158 Knobling, M.:  
Zwei Fälle von Schwermetallvergiftungen.  
Forsch Prax Fortb 14, 486, 1966
- 159 Kobayashi, A. und Y. Ohbe:  
Protein-losing enteropathy associated with arsenic poisoning.  
Amer J Dis Child 121, 515, 1971
- 160 Kolomiichenko, A. I., E. V. Gylling und G. V. Terent'ev:  
Data on the clinico-experimental basis for the use of Dephlogin in treatment of inflammatory diseases of the otolaryngological organs.  
Zh Ushn Nos Gorl Bolezn 31, 56, 1971
- 161 Kononeko, V. Y., E. M. Balykina und L. M. Davidenko:  
The effect of sodium thiosulfate on some

metabolic links in the retrograde development of experimental atherosclerosis in rabbits.

Vop Endokrinol Obmena Veshchestv Respub  
Mezhvedom Sb 1, 104, 1970

- 162 Korneeva, T. S. und V. V. Sura:  
Inhibiting action of L-cysteine on the  
formation of amyloid fibrils in vitro and  
in vivo.  
Byull Eksp Biol Med 69, 114, 1970
- 163 Kornejewa, Tatjana S.:  
Die inhibitorische Wirkung von L-Cystein und  
Methionin auf die Amyloidbildung.  
Z Gesamte Inn Med Grenz 25, 1084, 1970
- 164 Kosaka, S.:  
Effects of SH-compounds on rheumatoid factors  
in rheumatic arthritis.  
Tohoku J Exp Med 79, 233, 1969
- 165 Kosmider, S. und J. Klopotoski:  
Behandlung chronischer Quecksilbervergiftungen  
mit Methylcillin.  
Int Arch Arbeitsmed 27, 228, 1970
- 166 Kurihara, Y., N. Kurihara und K. Shibata:  
Effect of Ca-EDTA (calcium), D-Penicillamine  
and Dimercaprol on toxicity of Habu snake  
venom.  
Gunma J Med Sci (Jap) 16, 61, 1968
- 167 Kuznetsova, E. E. und A. D. Frolova:  
Pathogenesis of the toxic effect of  
perfluoracetone dihydrate.  
Gig Tr Prof Zabol 15, 61, 1971

- 168           Lang, K.:  
Biochemie der Ernährung, 2. Auflage,  
Seiten 5, 189 - 193, 223 - 227, 238, 250,  
254, 550 - 553  
Darmstadt, Steinkopfverlag, 1970
- 169           Lange, J.:  
Vergiftungen mit Medikamenten und Haushalts-  
mitteln bei Kindern.  
Med Welt    34, 1834, 1969
- 170           Lange, J., K. Schumacher und H. P. Witscher:  
Die Behandlung der chronisch aggressiven  
Hepatitis mit D-Penicillamin.  
Deut Med Wochenschr   96, 139, 1971
- 171           Lange, J., K. Schumacher und H. P. Witscher:  
Die Therapie der chronisch aggressiven  
Hepatitis mit D-Penicillamin.  
Med Welt    47, 1880, 1971
- 172           Lazaris, Ya. A. und Z. E. Bavel'skii:  
Prevention of Dithizon-induced diabetes by  
compounds containing sulfhydryl groups.  
Byul Eksp Biol Med    67, 40, 1969
- 173           Lazarow, A.:  
Protective Effect of Glutathione and Cysteine  
against Alloxan Diabetes in the rat.  
Proc Soc Exp Biol    61, 441, 1946
- 174           Lazarow, A.:  
Further studies of Effect of Sulphur compounds  
on Production of Diabetes with Alloxan.  
Proc Soc Exp Biol    66, 4, 1947

- 175           Lehnert, G., R. Eschstruth, D. Szadkowski  
             und K.-H. Schaller:  
             Zum Problem der medikamentösen Prophylaxe  
             beruflicher Schwermetallintoxikationen mit  
             D-Penicillamin.  
             Med Welt    9, 346, 1970
- 176           Lehnert, G., K.-H. Schaller und D. Szadkowski:  
             Diagnose und Therapie der industriellen Blei-  
             vergiftung.  
             Med Monatschr   24, 51, 1970
- 177           Leu, M. L., G. T. Strickland und R. A. Gutman:  
             Renal function in Wilson's disease: Response  
             to penicillamine therapy.  
             Amer J Med Sci    260, 381, 1970
- 178           Levy, H. L., S. H. Mudd, J. D. Schulman,  
             P. M. Dreyfus und R. H. Abeles:  
             A derangement in B<sub>12</sub>metabolism associated with  
             homocystinemia, cystathioninemia, hypomethioninemia  
             and methylmalonic aciduria.  
             Amer J Med    48, 390, 1970
- 179           Lievre, J. A., J. P. Camus, C. Benichou, P.  
             Gullien und J. Crouzet:  
             Treatment of common rheumatoid arthritis with  
             D-penicillamine: Report of 22 cases.  
             Ann Med Interne   122, 655, 1971
- 180           Lörcher, Wiltrud:  
             Optimale Konzentration von Ferrihämoglobin  
             zur Behandlung der Blausäurevergiftung.  
             Diss. med. vet., München, 1973
- 181           Lopez, R.:  
             Presentacion de un caso y revision de literatura.  
             Rev Med Hondurena   39, 38, 1971

- 182           Lugo, G., G. Cassady und P. Palmisano:  
Acute maternal arsenic intoxication with  
neonatal death.  
Amer J Dis Child    117, 328, 1969
- 183           Machtey, I.:  
Adverse reaction to penicillamine in a  
patient with Behcet's syndrome and ulcer of  
the leg.  
J Clin Pharmacol    11, 204, 1971
- 184           Mager, P., S. Theil und F. Klingberg:  
Einfluß von L(+)-Zystein und L(-)-Zystin auf  
die Startle-Reaktion der Ratte in motivierter  
und nichtmotivierter Situation.  
Acta Biol Med Germ   28, 387, 1972
- 185           Mathies, H.:  
Probleme der Dosierung und Nebenwirkungen der  
gebräuchlichen Arzneimittel: Antirheumatika.  
Int J Clin Pharmacol   5, 320, 1971
- 186           Matsumoto, H., A. Suzuki, C. Morita, K.  
Nakamura und S. Saeki:  
Preventive effect of penicillamine on the  
brain defect of fetal rat poisoned transplacen-  
tally with methyl mercury (chloride).  
Life Sci            6 (21 Pt 1), 2321, 1967
- 187           Mattke, D. J. und M. Adler:  
Mode of action of D-penicillamine in chronic  
schizophrenia.  
Dis Nerv Syst       32, 388, 1971
- 188           Mayer, D.:  
Beeinflussung der Cholinesteraseaktivität von  
Pferdeplasma durch Eisen, Kupfer, Zink, Arsen,

Cadmium, Quecksilber, Thallium und Blei.  
Diss. med. vet., München, 1974

- 189      **Merck, E. (Firma):**  
Prospekt Futterzusätze, DL-Methionin,  
L-Lysinmonohydrochlorid.  
Darmstadt, E. Merck,      21/I  
                                         23/1795/3.5/871  
ohne Datumsangabe
- 190      **Merck Index, 7. Auflage**  
Rahway, N. J., USA, Merck & Co., Inc., 1960
- 191      **Merck Index, 8. Auflage,**  
Rahway, N. J., USA, Merck & Co., Inc., 1968
- 192      **Metz, G., I. Pevny und J. Metz:**  
Penicillin-Allergie - Penicillamin-Allergie,  
erfolgreiche Desensibilisierung einer Peni-  
cillamin-Allergie mit Penicillin G bei  
**Morbus WILSON.**  
München Med Wochenschr      112, 1341, 1970
- 193      **Miehlke, K. und I. Kohlhardt:**  
Die Basistherapie der chronischen Polyarthri-  
tis.  
Med Klin      65, 1065, 1970
- 194      **Miehlke, K. und I. Kohlhardt:**  
Über die immundepressorische Wirkung von  
D-Penicillamin in der Behandlung der progre-  
dient-chronischen Polyarthrititis.  
Z Rheumaforsch      26, 56, 1967
- 195      **Miehlke, K., I. Kohlhardt und B. Wirth:**  
Vergleichende Untersuchungen über die  
immundepressorische Wirkung von D-Peni-  
cillamin und Goldsalzen bei der chronisch

- progredienten Polyarthrititis.  
Z Rheumaforsch 27, 445, 1968
- 196 Miehlke, K., I. Kohlhardt, B. Wirth und  
U. Kafarnik:  
Zur Basistherapie der progredient chronischen  
Polyarthrititis.  
Therap Gegenwart 109, 1394, 1970
- 197 Miehlke, K., I. Kohlhardt, B. Wirth und U.  
Kafarnik:  
Zur Basistherapie der progredient chronischen  
Polyarthrititis.  
Ther Gegenwart 109, 1714, 1970
- 198 Miller, Josephine:  
Effect of methionine on iron metabolism in  
rats having adequate or marginal intakes of  
iron.  
Nutr Rep Int 5, 333, 1972
- 199 Milne, M. D.:  
Renal Pharmacology.  
Annu Rev Pharmacol 5, 119, 1965
- 200 Miyasaki, K. und T. Funabiki:  
Fibrosis with bile duct proliferation in rat  
liver by oral administration of excess glucose-  
cysteine.  
Acta Pathol Jap 18, 249, 1968
- 201 Mizyukova, I. G. und G. N. Bakhishev:  
Specific treatment of acute methyl bromide  
poisoning.  
Vrach Delo 7, 128, 1971

- 202 Møller, K. O.:  
Pharmakologie, 5. Auflage, Seiten 704 und  
707,  
Basel und Stuttgart, Schwabe, 1966
- 203 Moeschlin, S.:  
Klinik und Therapie der Vergiftungen, 5. Auf-  
lage,  
Stuttgart, Georg Thieme, 1972
- 204 Molnar, I. A. und Jeanette Winter:  
The action of hydrogen peroxide and other  
substances on the inhibition of alkaline  
phosphatase by cysteine.  
Stud Cercet Biochim 11, 181, 1968
- 205 Morris, J. J., E. Seifter, G. Rettura, E. F.  
Geever und S. M. Levenson:  
Effect of penicillamine upon healing wounds.  
J Surg Res 2, 143, 1969
- 206 Müller, U. St., H. Wagner, W. Wirth, G. Junge-  
Hülsing und W. H. Hauss:  
Die mesenchymsuppressive Wirkung von D-Peni-  
cillamin.  
Arzneim Forsch 21, 679, 1971
- 207 Müting, D.:  
Der Aminosäuren-Haushalt des Menschen.  
Arzneim Forsch 8. Beiheft, 141, 1958
- 208 Nagawa, Y., Y. Saji und H. Kuriiki:  
Antidotal effects of sulfhydryl compounds  
against intoxication with 1,3-bis-(carbamoylthio)-  
-2-N,N-dimethylaminopropane hydrochloride (NTD-  
-2) in experimental animals.  
J Takeda Res Lab 29, 624, 1970

- 209        Nagy, Z. S., F. Hernady, P. Kovacs und V. Valyi-Nagy:  
Radiosensitivity of *Escherichia coli* 15 T<sup>-</sup>  
and the metabolic effect of cysteine.  
Radiat Res    35, 652, 1968
- 210        Nagy, Z., C. Kari und F. Hernady:  
Growth of *Escherichia coli* cells in the  
presence of cysteine on sulphate-deficient  
media.  
Arch Mikrobiol    65, 391, 1969
- 211        Navashin, S. M., V. G. Zhukov und E. K. Berezina:  
Eksperimental'noe izuchenie D-penitsillamina.  
Antibiotiki    14, 436, 1969
- 212        Nimni, M. E., K. Deshmukh, N. Gerth und L. A. Bavetta:  
Changes in collagen metabolism associated with  
the administration of penicillamine and various  
amino and thiol compounds.  
Biochem Pharmacol    18, 707, 1969
- 213        Noltmann, E. und F. H. Bruns:  
Über Sulfhydrylgruppen als Wirkungszentren von  
Enzymen, ihre physiologische, pathologische  
und therapeutische Bedeutung. II. Experimentelle Befunde.  
Mat Med Nordm    11, 78, 1959
- 214        Noltmann, E. und F. H. Bruns:  
Über Sulfhydrylgruppen als Wirkungszentren von  
Enzymen, ihre physiologische, pathologische und  
therapeutische Bedeutung. III. Klinische Krankheitsbilder. Schluß.  
Mat Med Nordm    11, 109, 1959

- 215 Ochs, H.-G.:  
Radioimmunologische Bestimmungen von Angiotensin II: Einfluß der Inkubationsbedingungen auf Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Methode.  
Z Gesamte Exp Med Einschl Exp Chir 155, 281, 1971
- 216 Oeriu, I., S. Timariu, D. Petco, D. Serban und S. Oeriu:  
Die Thiolgruppen, Faktoren zur Normalisierung des pathologischen Hormonverhältnisses bei der Sterilität der Rinder.  
Zentralbl Veterinär Med Reihe A 17, 34, 1970
- 217 Olanescu, G., V. Petrescu, Magdalena Tigheciu, V. Cojogaru und S. Oeriu:  
Influence of a cysteine complex in sexual asthenia and chronic prostatitis.  
Rev Roum Endocrinol 7, 271, 1970
- 218 Olney, J. W., O. L. Ho und V. Rhee:  
Cytotoxic effects of acidic and sulphur containing amino acids on the infant mouse central nervous system.  
Exp Brain Res 14, 61, 1971
- 219 Olney, J. W. und O. L. Ho:  
Brain damage in infant mice following oral intake of glutamate, aspartate or cysteine.  
Nature (Lond.) 227, 609, 1970
- 220 Ostrowskii, Yu. M.:  
Cysteine as a stimulator of thiamine binding by the myocardium.  
Vop Med Khim 14, 64, 1968

- 221           Pakrashi, Anita:  
Endocrinological studies on plant products:  
VII. Further evidences on the presence of  
sulphydril group in human chorionic  
gonadotropin and mechanism of action of  
byakangelicin.  
Ind J Exp Biol    6, 204, 1968
- 222           Pakrashi, Anita:  
Endocrinological studies on plant products:  
VIII. Inhibitory effect of byakangelicin on  
and presence of sulphydril group in pregnant  
mare's serum gonadotropin (rat ).  
Ind J Exp Biol    6, 212, 1968
- 223           De Palma, A. E.:  
Arsine intoxication in a chemical plant:  
Report of three cases.  
J Occup Med       11, 582, 1969
- 224           Di Palma, J. R.:  
Drill's Pharmacology in Medicine, 4. Auflage,  
Seite 52.  
New York, Mc Graw Hill Book Company, 1971
- 225           Di Palma, J. R.:  
Drill's Pharmacology in Medicine, 4. Auflage,  
Seite 1112.  
New York, Mc Graw Hill Book Company, 1971
- 225a          Palos, L. A., G. Sas, J. Jako und C. Laszlo:  
Oxidizing-reducing properties of the  
intrinsic prothrombin activator.  
Haematologia      4, 385, 1970

- 226 Panniker, N. V. und G. Y.N. Iyer:  
Protective factors in the detoxication of  
hydrogen peroxide in erythrocytes.  
Can J Biochem 47, 405, 1969
- 227 Panova, Yu. M. und T. L. Zaets:  
Significance of determing blood serum  
sulphydril groups in burn diseases.  
Sov Med 31, 109, 1968
- 228 Patyra, S.:  
Antagonism of coumarin and sulphydril groups  
in blood serum and action of isolated  
intestines of rabbits.  
Pol Arch Wet 11, 147, 1968
- 229 Peisach, J. und W. E. Blumberg:  
A mechanism for the action of penicillamine  
in the treatment of Wilson's disease.  
Mol Pharmacol 5, 200, 1969
- 230 Peters, R. A., R. H. S. Thompson, A. J. King,  
D. I. Williams und C. S. Nichol:  
Sulphur-containing Amino-acids and Jaundice.  
Nature 153 (3895), 773, 1944
- 231 Peters, R. A., G. H. Spray, L. A. Stocken,  
C. H. Collie, M. A. Grace und G. A. Wheatley:  
The Use of British Anti-Lewisite Containing  
Radioactive Sulphur for Metabolism  
Investigations.  
Biol Journ 41, 370, 1947
- 232 Petery, Julia S., O. M. Rennert, H. Choi und  
S. Wolfson:  
Arsenic poisoning in childhood.  
Clin Toxicol 3, 519, 1970

- 233 Pierce, P. E., J. F. Thompson, W. H. Likosky,  
L. N. Nickey, W. F. Barthel und A. R. Hinman:  
Alkyl mercury poisoning in humans: Report of  
an outbreak.  
Jama J Am Med Assoc 220, 1439, 1972
- 234 Pinnel, S. R., G. R. Martin und E. J. Miller:  
Demosine biosynthesis: Nature of inhibition  
by D-penicillamine (chick embryo).  
Science 161 (3840), 475, 1968
- 235 Planas-Bohne, Felicitas:  
On the Metabolism of D-Penicillamine.  
Z-Naturforsch 28 c, 774, 1973
- 236 Planas-Bohne, Felicitas:  
Pharmakokinetische Untersuchungen an  $^{14}\text{C}$ -  
markiertem Penicillamin.  
Arzneim Forsch 22, 1426, 1972
- 237 Planas-Bohne, Felicitas:  
Untersuchungen zur Bildung gemischter Disulfide  
zwischen D-Penicillamin und Serumproteinen.  
Res Exp Med 161, 289, 1973
- 238 Ponka, P. und J. Neuwirt:  
Regulation of iron entry into reticulocytes:  
II. Relationship between hemoglobin synthesis  
and entry of iron into reticulocytes.  
Biochim Biophys Acta 230 (2), 281, 1971
- 239 Potter, D. E. und E. J. Walaszek:  
Modification of polypeptide activity by  
cysteine analogs: Structur-activity  
relationship.  
Pharmacology (Basel) 5, 359, 1971

- 240        Potter, D. E. und E. J. Walaszek:  
            Potentiation of the bradykinin  
            response by cysteine: Mechanism of action.  
            Arch Int Pharmacodyn Ther 197, 338, 1972
- 241        Powell, G. M. und G. M. Green:  
            Cigarette smoke: A proposed metabolic lesion  
            in alveolar macrophages.  
            Biochem Pharmacol 21, 1785, 1972
- 242        Prickett, G. S. und P. K. Smith:  
            Metabolism of S,2-aminoethylisothiuronium.  
            Federation Proc 17, 403, 1958
- 243        Rabe, F.:  
            Geschmacksstörungen und Dyskinesien als  
            medikamentöse Nebenwirkung.  
            Med Welt 16, 711, 1970
- 244        Rakhmanov, V. A. und A. V. Inyakhina:  
            Nekotorye aspekty sovremennoi terapii psoriaza.  
            Vestn Dermatol Venerol 43, 16, 1969
- 245        Rasmussen, H. und I. Schwartz:  
            Neurohypophyseal Hormones and the Permeability  
            of the Amphibian Urinary Bladder.  
            Biochemical Pharmacology, Conference Issue,  
            Seite 94, Nr. 331.  
            Oxford, London, New York, Paris, Pergamon  
            Press, 1963
- 246        Rasmussen, K.:  
            Observations during treatment of cystinuria  
            with D-penicillamine.  
            Acta Med Scand 189, 367, 1971

- 247           Rautenberg, E.:  
Zystein bei einer durch Iostbehandlung ent-  
standenen Panmyelopathie.  
Mat Med Nordm    5, 366, 1953
- 248           Remond, B., C. Champredon, C. Decaen, R. Pion  
und M. Journet:  
Effect of a supplement of DL-methionine for  
cows at the start of lactation on production  
of milk and composition of blood.  
Ann Biol Anim Biochim Biophys    11, 455, 1971
- 249           Riede, U. N.:  
Penicillamine-induced changes in growing rats:  
I. Epiphyseal plate.  
Amer J Pathol    61, 249, 1970
- 250           Riede, U. N.:  
Zellen und Matrix im Blasenknorpel einer  
durch D-Penicillamin veränderten Ratten-  
Tibiaepiphysenfuge.  
Virchows Arch Abt B Zellpathol    9, 322, 1971
- 251           Römpp, H.:  
Chemie Lexikon, 6. Auflage.  
Stuttgart, Franck'sche Verlagsbuchhandlung, 1966
- 252           Römpp, H.:  
Chemie Lexikon, 7. Auflage, Seite 730.  
Stuttgart, Franck'sche Verlagsbuchhandlung, 1972
- 253           Rosenkranz, H. S. und S. Rosenkranz:  
Degradation of DNA by cysteine.  
Arch Biochem Biophys    146, 483, 1971

- 254 Ruiz-Torres, A., I. Kuerten und F. Winkelmann:  
Die Wirkung von D-Penicillamin auf die  
Kollagenisierung der Leber der mit  $\text{CCl}_4$   
chronisch vergifteten Ratten.  
Arzneim Forsch 22, 120, 1972
- 255 Ruiz-Torres, A.:  
Zur Pharmakokinetik und zum Stoffwechsel von  
D- und L-Penicillamin. I. Mitteilung: Blut-  
spiegel, Transport und Eiweißbindung.  
Arzneim Forsch 24, 914, 1974
- 256 Ruiz-Torres, A.:  
Zur Pharmakokinetik und zum Stoffwechsel von  
D- und L-Penicillamin. II. Mitteilung: Ver-  
teilung von D- und L-Penicillamin- $^{14}\text{C}$  im  
Organismus der Ratte nach peroraler Verab-  
folgung.  
Arzneim Forsch 24, 1043, 1974
- 257 Ruzickova, R. und D. Hautova:  
Einfluß der Penicillamin-Therapie auf psychi-  
sche Veränderungen bei der Wilson'schen Krank-  
heit.  
Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med 50, 111, 1968
- 258 Sachs, Henrietta K., Lorry A. Blanksma, E. F.  
Murray und M. J. O'Connel:  
Ambulatory treatment of lead poisoning:  
Report of 1155 cases.  
Pediatrics 46, 389, 1970
- 259 Salmon, M. A. und T. Wright:  
Chronic copper poisoning presenting as pink  
disease.  
Arch Dis Child 46 (245), 108, 1971

- 260 Samson, E. I.:  
Effect of S-methylmethionine (vitamin U) on  
the acid-forming gastric function in an ulcer  
disease.  
Vrach Delo 12, 32, 1971
- 261 De Sandre, G., L. Vettore, R. Corrocher,  
S. Cortesi und G. Perona:  
Ham-positive red cells induced in vitro by  
N-acetyl-cysteine or D-penicillamine.  
Brit J Haematol 15, 437, 1968
- 262 Saxl, O., J. Tichy und O. Podhradská:  
Gastrointestinale Symptome beim Lowe-Syndrom:  
Eine elektronenmikroskopische Studie der  
Dünndarmschleimhaut.  
Z Gastroenterol 1, 102, 1969
- 263 Schettler, G.:  
Innere Medizin, 2. Band.  
Stuttgart, Georg Thieme, 1969
- 264 Scheunert, A. und A. Trautmann:  
Lehrbuch der Veterinärphysiologie, 5. Auf-  
lage, Seite 173 ff.  
Berlin, Paul Parey, 1965
- 265 Schmid, A.:  
Persönliche Mitteilung, 1974
- 266 Schmid, A.:  
Persönliche Mitteilung, 1975
- 267 Schmid, A.:  
Wirkung verschiedener Thiole auf die renale  
Ausscheidung von Wasser und osmotisch aktiven  
Substanzen beim Kaninchen.

Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmak Exp Path  
260 (2/3), 194, 1968

- 268 Schmid, A.:  
Wirkung von Thiolen auf Harnvolumen und  
-osmolarität beim Kaninchen.  
Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmak Exp Path  
264, 165, 1969
- 269 Schmid, A.:  
Untersuchungen über die chronische Kupferver-  
giftung der Wiederkäuer: Beeinflussung der  
hämolytischen und ferrihämoglobinbildenden  
Wirkung von  $\text{Cu}^{++}$  durch Thiole und Reduktions-  
mittel.  
Arch Pharmacol 277 (S), R 66, 1973
- 270 Schmid, A. und K. Gutschow:  
Wirkung von S-(2-aminoäthyl)-isothiuronium  
(AET) auf den Darm von Kaninchen, Meerschwein-  
chen und Ratten.  
Arzneim Forsch 20, 511, 1970
- 271 Schneider, W.:  
Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von  
Penicillamin-Base und Penicillamin-HCl in  
vitro.  
Z Rheumaforsch 27, 210, 1968
- 272 Schoene, D., S. Waesser und H. Polster:  
Zum Krankheitsbild der Akrodynie (Syndrom  
von Feer).  
Kinder-Ärztl Prax 38, 390, 1970

- 273        Schonheyder, F., G. Gregersen, H. E. Hansen  
            und P. E. Skov:  
            Renal clearances of different amino acids in  
            Wilson's disease before and after treatment  
            with penicillamine.  
            Acta Med Scand    190, 395, 1971
- 274        Schorderet, M. und R. W. Straub:  
            Effects of non-narcotic analgesics and non-  
            steroid anti-inflammatory agents upon inorganic  
            phosphates, intracellular potassium and impulse  
            conduction in mammalian nerve fibers.  
            Biochem Pharmacol   20, 1355, 1971
- 275        Schußler, Helga:  
            Der Abbau der Penicillosäure und Penillosäure  
            zu Penicillamin in vivo.  
            Arzneim Forsch    17, 364, 1967
- 276        Schwark, W. S., R. L. Singhal und G. M. Ling:  
            Metabolic control mechanisms in mammalian  
            systems: Regulation of pyruvate kinase in the  
            rat cerebral cortex.  
            J. Neurochem    18, 123, 1971
- 277        Schwartz, I. L., H. Rasmussen, M. A. Schoessler,  
            L. Silver und C. T. O. Fong:  
            Relation of chemical attachment to physiological  
            action of vasopressin.  
            Proc Nat Acad Sci (Wash.)   46, 1288, 1960
- 278        Schwarzkopf, H. A. und K. D. Friedberg:  
            Zur Beurteilung der Blausäure-Antidote.  
            Arch Toxikol    27, 111, 1971

- 279 Seifter, E., J. J. Morris und S. M. Levenson:  
Effects of very large doses of penicillin G  
given orally to rats.  
Nature (London) 217 (5133), 1055, 1968
- 280 Selye, H., I. Mecs und S. Szabo:  
Protection by steroids against acute  $\text{HgCl}_2$   
poisoning.  
Int Urol Nephrol 2, 287, 1970
- 281 Severin, S. E. und V. Artenie:  
Effect of cysteine and imidazole on the  
activity and stability of cholin acyltrans-  
ferase.  
Vop Med Khim 14, 89, 1968
- 282 Shapira, R., D. G. Doherty und W. T. Burnett:  
Chemical protection against ionizing radiation.  
Radiation Research 7, 22, 1957
- 283 Shapiro, B., E. E. Schwartz und G. Kollmann:  
The mechanism of action of AET. IV. The  
Distribution and the chemical forms of  
2-mercaptoethylguanidine and bis(2-guanidoethyl)  
Disulfide in protected mice.  
Radiation Research 18, 17, 1963
- 284 Sherman, W. T. und R. F. Gautieri:  
Cardiovascular and gastrointestinal effects  
of bradykinin and its potentiation by thiols  
in rats.  
J Pharm Sci 58, 971, 1969
- 285 Di Simone, A. und A. Manacorda:  
Considerazioni fisiopatologiche e terapeutiche  
su di un caso di morbo di Wilson.  
Omnia Med Ther 461, 795, 1968

- 286 De Simone, G. F., A. Cardinale und G. Brancato:  
Renal excretion of radioactive mercury: Effect  
of substances with a competitive action for  
chloromedrin Hg<sup>203</sup>.  
Acta Isotop 7, 181, 1967
- 287 Singh, R. C. P. und C. S. Sisodia:  
Pharmacodynamic investigations into the diuretic  
activity of Cucumis melo seed (ether extract).  
Indian J Med Res 58, 505, 1970
- 288 Smith, D. B. und B. B. Gallagher:  
The effect of penicillamine on seizure  
threshold. The role of pyridoxine.  
Arch Neurol 23, 59, 1970
- 289 Sorkina, N. S.:  
Curative effectiveness of D-penicillamine in  
saturnism.  
Gig Tr Prog Zabol 16, 35, 1972
- 290 Spaide, Joanne K., J. M. Davis und H. E.  
Himwich:  
Plasma amino acids in schizophrenic patients  
with methionine or cysteine loading and a  
monoamine oxidase inhibitor.  
Am J Clin Nutr 24, 1053, 1971
- 291 Sprince, H., C. M. Parker und J. A. Josephs Jr.:  
Homocysteine-induced convulsions in the rat.  
Protection by homoserin, serine, betaine,  
glycine and glucose.  
Ag Actions 1, 9, 1969
- 292 Sprince, H., C. M. Parker und G. G. Smith:  
3-Mercaptopropionic acid: Convulsant and lethal  
properties compared with other sulfur-

-convulsants: Protection therefrom.

Ag Actions 1, 231, 1970

- 293 Stacher, A.:  
Immunsuppressive Therapie in der Hämatologie.  
Folia Haematol (Leipz) 97, 129, 1972
- 294 Di Stefano, V., D. E. Leary und D. G. Doherty:  
The Pharmacology of  $\beta$ -Aminoethylisothiuronium  
Bromide in the Cat.  
J Pharmac Exp Ther 117, 425, 1956
- 295 Di Stefano, V.:  
Some remarks on the pharmacology of radio-  
protectant agents.  
Annals New York Academy of Sciences  
114, 588, 1964
- 296 Steffek, A. J., A. C. Verrusio und C. A.  
Watkins:  
Cleft palate in rodents after maternal treatment  
with various lathyrogenic agents.  
Teratology J Abnorm Dev 5, 33, 1972
- 297 Stein, J. und H. A. Smythe:  
Nephrotic syndrome induced by penicillamine  
(human).  
Can Med Ass J 98, 505, 1968
- 298 Steiner, K.:  
Untersuchungen zum Mechanismus der Hämoglobin-  
bildung bei der chronischen Kupfervergiftung  
der Wiederkäuer.  
Diss. med. vet., München, 1973
- 299 Stephens, A. D. und R. E. Watts:  
The treatment of cystinuria with N-acetyl-D-

- penicillamine, a comparison with the results of D-penicillamine treatment.  
Q J Med 40 (159), 355, 1971
- 300 Stokes, G. S., J. T. Potts Jr., M. Lotz und F. C. Bartter:  
Mechanisms of action of D-penicillamine and N-acetyl-D-penicillamine in the therapy of cystinuria.  
Clin Sci (London) 35, 467, 1968
- 301 Lo Storto, A., L. Strada, N. L'Abbate und F. De Salvia:  
La penicillamina nella silicosi sperimentale.  
Lavoro Umano 23, 11, 1971
- 302 Stoytchev, T., L. Magos und T. W. Clarkson:  
Studies on the mechanism of the maleate action on the urinary excretion of mercury.  
Eur J Pharmacol 8, 253, 1969
- 303 Strickland, G. T.:  
Febrile penicillamine eruption.  
Arch Neurol 26, 474, 1972
- 304 Sugiura, Y. und H. Tanaka:  
Evidence for a ternary complex containing albumin, copper and penicillamine.  
Mol Pharmacol 8, 249, 1972
- 305 Sugiura, Y. und H. Tanaka:  
Studies on the sulfur-containing chelating agents: XXV. Chelate formation of penicillamine and its related with copper (II ).  
Chem Pharm Bull (Tokyo) 18, 368, 1970

- 306 Sussmann, W. und I. H. Scheinberg:  
Disappearance of Kayser-Fleischer rings.  
Effects of penicillamine.  
Arch Ophthalmol 82, 738, 1969
- 307 Suzuki, M., T. Terajima und M. Hiroi:  
Effects of D-penicillamine on the induction  
of pseudopregnancy by copper in rats and  
rabbits.  
Endocrinol Jap 17, 241, 1970
- 308 Suzuki, T. und H. Koshiba:  
The effect of 2,3-dimercaptopropanol on the  
melanocyte of *Rana nigromaculata*.  
Fukushima J Med Sci 14, 103, 1967
- 309 Swaiman, K. F. und D. G. Flager:  
Mercury poisoning with central and peripheral  
nervous system involvement treated with  
penicillamine.  
Pediatrics 48, 639, 1971
- 310 Sweetman, B. J., M. M. Vestling, S. T. Ticaric,  
P. L. Kelly, L. Field, P. Merryman und I. A.  
Jaffe:  
Biologically oriented organic sulfur chemistry:  
VIII. Structure-activity relationships of  
penicillamine analogs and derivatives.  
J Med Chem 14, 868, 1971
- 311 Szreniawski, Z. und W. Gumulka:  
Influence of depolarizing amino acids on  
ganglion conduction in cats.  
Diss Pharm Pharmacol 19, 613, 1967
- 312 Tabata, K. und K. Nishikawa:  
The toxicity of heavy metals to aquatic animals

and factors which decrease the toxicity:  
V. A. trial to decrease the toxicity of heavy  
metal ions by the addition of complexing  
agents.

Bull Tokai Res Fish Res Lab 58, 255, 1969

- 313 Tareev, E. M. und T. S. Korneeva:  
Inhibitory effect of L-cysteine and methionine  
on the formation of amyloid substances.  
Vestn Akad Med Nauk SSSR 25, 3, 1970
- 314 Thiess, A. M. und W. Hey:  
Zur Toxizität des Isobutyronitrils und des  
 $\alpha$ -Hydroxyisobutyronitrils (Acetoncyanhydrin).  
Arch Toxicol 24, 271, 1969
- 315 Tisman, G., V. Herbert, Le Teng Go und L.  
Brenner:  
Inhibition by penicillamine of DNA and protein  
synthesis by human bone marrow.  
Proc Soc Exp Biol Med 139, 355, 1972
- 316 Tu, J.-B., R. Q. Blackwell und Y.-S. Feng:  
Clinical and biochemical studies of hereditary  
hepatic porphyria in Chinese subjects in Taiwan.  
Metab Clin Exp 20, 629, 1971
- 317 Uitto, J.:  
Effect of D-penicillamine on collagen bio-  
synthesis in organ culture.  
Biochim Biophys Acta 194, 498, 1969
- 318 Veis, R. A., I. A. Storozhev, L. E. Mogilevchic,  
Yu. O. Sazykin, R. M. Voronina und V. B.  
Korchagin:  
Penitsillamin (Eksperimental'noe izuchenie).  
Antibiotiki 14, 837, 1969

- 318a Virella, G. und Maria F. Lopes-Virilla:  
Effects of therapeutically useful thiols  
(DL-penicillamine and  $\alpha$ -mercaptopropionyl-  
-glycine) on immunoglobulins.  
Clin Exp Immunol 7, 85, 1970
- 319 Vorburger, C., H. Riedwyl und F. Reubi:  
Vergleichende Studien zwischen den renalen  
Clearances von  $\text{Na-Cr}_2\text{Cr}^{51}$ -Äthylendiamintetraace-  
tat, Inulin und Natriumthiosulfat beim Menschen.  
Klin Wschr 47, 415, 1969
- 320 Walshe, J. M.:  
Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's  
disease.  
Amer J Med 21, 487, 1956
- 321 Walter, A. M. und L. Heilmeyer:  
Antibiotikafibel, 3. Auflage,  
Stuttgart, Georg Thieme, 1969
- 322 Wass, M. und D. F. Evered:  
Transport of penicillamine across mucosa of  
the rat small intestine in vitro.  
Biochem Pharmacol 19, 1287, 1970
- 323 Wei, P. und A. Sass-Kortsak:  
Urinary excretion and renal clearances of  
D-penicillamine in humans and the dog.  
Gastroenterology 58, 288, 1970
- 324 Wenzl, H. und W. Mauermayer:  
Satisfactory prophylaxis of renal lithiasis  
with D-penicillamine in cystinuria.  
Sem Hip (Paris) 46, 1166, 1970
- 325 White, A., Ph. Handler und E. L. Smith:

Principles of Biochemistry, 5. Auflage,  
Tokio, Mc Graw-Hill Kogakusha Ltd., 1973

- 326 Williamson, M. B.:  
The healing of wounds.  
New York, Toronto, London, Mc Graw-Hill Book  
Company, 1967  
zitiert nach: Noltmann, E. und F. H. Bruns:  
Über Sulfhydrylgruppen als Wirkungszentren von  
Enzymen, ihre physiologische, pathologische  
und therapeutische Bedeutung. III. Klinische  
Krankheitsbilder.  
Mat Med Nordm 11, 109, 1959
- 327 Wiontzek, H. und J. Schmidt:  
Allergisch-cholestatiche Hepatose nach Gold-  
behandlung einer seronegativen progredient-  
chronischen Polyarthrititis.  
Z Rheumaforsch 29, 46, 1970
- 328 Wiontzek, H.:  
Behandlung der chronisch aggressiven Hepatitis  
mit D-Penicillamin.  
Med Welt 33, 1423, 1970
- 329 Wirth, W.:  
Schädigungsmöglichkeiten durch Antidote.  
Arch Toxikol 24, 71, 1968
- 330 Wlodek, Lidia, T. Szczepkowski und Lidia  
Buczulska:  
The induction of rhodanese and cystathionase  
activities in regular and neoplastic tissues.  
Folia Biol (Krakow) 19, 449, 1971
- 331 Wong, P. W. K. und R. Fresco:  
Tissue cystathionine in mice treated with

cysteine and homoserine.

Pediatr Res 6, 172, 1972

- 332 Wright, J. R., A. I. Ozdemir, M. Matsuzaki,  
P. Binette und E. Calkins:  
Amyloid resorption: Possible role of multinucleated  
giant cells: The apparent failure of peni-  
cillamine treatment.  
John Hopkins Med J 130, 278, 1972
- 333 Yamaguchi, K., S. Sakakibara, K. Koga und I.  
Ueda:  
Induction and activation of cysteine oxidase of  
rat liver: I. The effects of cysteine, hydro-  
cortisone and nicotinamide injection on  
hepatic cysteine oxidase and tyrosine trans-  
aminase activities of intact and adrenalecto-  
mized rats.  
Biochim Biophys Acta 237, 502, 1971
- 334 Yu, D. H., Sharon Triester und M. I. Gluckman:  
Mechanism of the inhibitory effects of cardiac  
glycosides on lipolysis.  
J Pharmacol Exp Ther 180, 492, 1972
- 335 Zawalich, W. S.:  
Gustatory nerve discharge and preference  
behavior of penicillamine treated rats.  
Physiol Behav 6, 419, 1971
- 336 Zimmerman, B. K. und B. R. Balda:  
Untersuchungen über die Löslichkeit von Haut-  
kollagen bei Sklerodermie und den Effekt von  
D-Penicillamin.  
Arch Dermatol Forsch 243, 357, 1972
- 337 Zimmermann, F., zitiert nach A. Behrends:  
Therapie der chronischen Hepatitis mit D-

-Penicillamin

Med Welt 25, 1893, 1974

- 338      Zimprich, H., E. Gruendig, F. Gerstenbrand,  
         M. Simanyi, S. Widhalm, H. Hajek und  
         H. Schnack:  
         Neurologische und biochemische Untersuchungen  
         bei vier Kindern mit hepatolenticulärer De-  
         generation unter besonderer Berücksichtigung  
         des Aminosäurestoffwechsels.  
         Paediat Paediol 5, 260, 1969
- 339      Zuckner, J., R. H. Ramsey, R. W. Dorner  
         und G. E. Gantner Jr.:  
         D-penicillamine in rheumatoid arthritis.  
         Arthritis Rheum 13, 131, 1970

## Lebenslauf

Geburtstag: 1. April 1927

Geburtsort: Berlin

Eltern: Adele Kutschke, geb. Pede,  
Dr. Ing. h. c. Cornelius Johannes  
Friedrich Kutschke

Familienstand: 1964 Heirat mit Erika Kutschke,  
geb. Kogelnig, Lehrerin.  
1965 Geburt einer Tochter  
Barbara Elisabeth Kutschke

Schulausbildung:

1933 - 1937 Volksschule in Dramburg in Pommern

1937 - 1940 Oberschule in Dramburg in Pommern

1940 - 1944 Oberschule für Jungen an der Klenze-  
straße in München

1944 Vorsemestervermerk

1946 Reifevermerk

1947 Förderungskurs an der Ludwig-Maximi-  
lians-Universität in München, gilt  
zusammen mit dem Vorsemester- und  
Reifevermerk als Ersatz für das wegen  
Wehrdienstes im Kriege nicht abgelegte  
Abitur.

1943 - 1944 Flakdienst in München

1944 - 1945 Wehrdienst

1945/46 Im Wintersemester Aufnahme des Studiums  
der Veterinärmedizin an der Ludwig-  
Maximilians-Universität in München.

1962 Staatsexamen

1963 Approbation

1963 - 1964 Assistent in der Praxis des Tierarztes  
Herrn Dr. med. vet. Max Mäusl in Oster-  
hofen, Niederbayern.

|             |                                                               |
|-------------|---------------------------------------------------------------|
| 1964 - 1967 | Beschautierarzt am Städtischen Schlachthof in München         |
| seit 1968   | Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Fa. Boehringer Mannheim |

Herrn Professor Dr. J. Kalich, dem kommissarischen Leiter des Instituts für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie des Fachbereichs Tiermedizin danke ich für die guten und angenehmen Arbeitsbedingungen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. A. Schmid für die Überlassung des Themas, die jederzeit gern gewährte Unterstützung und die wertvollen Anregungen bei der Durchführung der Arbeit.

Für technische Hilfe danke ich Frau Maria Kußmaul im Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie des Fachbereichs Tiermedizin.









